



TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ALUSTATUD 1893. a.

VIHİK 176 ВЫПУСК

ОСНОВАНЫ В 1893 г.

Х. Т. ВАХТЕР

РЕАКЦИИ КОЖИ НА ДЕЙСТВИЕ
ПРОДУКТОВ ПЕРЕГОНКИ СЛАНЦА



ТАРТУ 1965

Х. Т. ВАХТЕР

РЕАКЦИИ КОЖИ НА ДЕЙСТВИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕГОНКИ СЛАНЦА

(клинико-функциональное и экспериментальное исследование)

ТАРТУ 1965

P₁

Tartu Riikliku Ülikooli
Raamatukogu
50576

Тартуский государственный университет
ЭССР, г. Тарту, ул. Юликооли, 18

Х. Т. Вахтер

РЕАКЦИЯ КОЖИ НА ДЕЙСТВИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕГОНКИ СЛАНЦА

(клинико-функциональное и экспериментальное исследование)

На русском языке

Ответственный редактор Ф. Лепп
Корректоры А. Правдин и Л. Шоттер

Сдано в набор 5/IV 1965 г. Подписано к печати 20/XI 1965 г. Бумага 60×90, 1/16. Печатных листов 14,5. Учет.-издат. листов 14,15. Тираж 500 экз. Заказ № 3466. МВ-10393. Типография им. Ханса Хейдеманна ЭССР, г. Тарту, ул. Юликооли, 17/19. III

Цена 1 руб. 18 коп.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящая исследовательская работа выполнена на кафедре дерматологии Тартуского государственного университета при содействии консультанта члена-корреспондента АМН СССР профессора П. В. Кожевникова.

Предварительная работа патолого-анатомом у заслуженного деятеля науки Эстонской ССР профессора А. О. Вальдеса принесла мне большую пользу при проведении настоящей работы. На этой должности мне пришлось детально изучить технику экспериментально-патоморфологических исследований. Закончить этот раздел работы мне помогли и консультации у профессора А. О. Вальдеса при диагностировании патологических препаратов.

Гистохимический раздел исследований представляет собою результат сотрудничества с врачом М.-А Кооль и другими работниками из Центральной медицинской научно-исследовательской лаборатории Тартуского государственного университета, а также старшим научным сотрудником Е. Я. Локтевой из Ленинградского государственного института усовершенствования врачей им. С. М. Кирова.

При проведении настоящей исследовательской работы автору помогали советами физики и химии Тартуского государственного университета и, кроме того, работники многих кафедр медицинского факультета (гистологии, биохимии, оториноларингологии и дерматологии). При выполнении этой работы мне оказали помощь также члены студенческого научного общества дерматологического кружка.

Администрация и медицинский персонал сланцевых предприятий также оказали мне содействие при выполнении данных исследований.

При оформлении настоящей работы на русском языке автору помогали профессор Ф. Я. Лепп, доцент Л. П. Нурманд и доцент А. Б. Правдин.

Считаю своим долгом выразить искреннюю благодарность всем, которые оказали мне помощь при проведении и оформлении настоящей исследовательской работы и тем, которые содействуют внедрению в практику результатов исследования, с целью предупреждения профессиональных кожных поражений сланцевыми продуктами, в том числе преканцерозного состояния и рака кожи.

Автор

ВВЕДЕНИЕ

Одной из характерных черт народного хозяйства Советского Союза является плановое развитие промышленности и сельского хозяйства.

Наряду с другими отраслями промышленности, быстрыми темпами развивается добыча сланца и его промышленное использование как дешевого топлива. В настоящее время сланец и его продукты являются главным энергетическим источником в северо-западной части Советского Союза. В Эстонской ССР сланцевая промышленность стала ведущей отраслью. В течение последнего десятилетия сланцевая промышленность в Эстонской ССР развилась до такого уровня, что по обработке сланца республика занимает первое место не только в Советском Союзе, но и во всем мире. В решениях Коммунистической партии Советского Союза и Правительства СССР предусмотрено еще большее расширение сланцевой промышленности в Эстонской ССР. При этом особое внимание обращается на необходимость дальнейшего увеличения выработки различных сланцевых масел в качестве дешевого топлива и промышленного сырья.

В настоящее время сланцевые масла используются в промышленности и сельском хозяйстве как топливо, средство пропитывания, а, кроме того, они применяются при прокладке авто-трасс, покрытии металлических конструкций и др. В последние годы доказано, что из сланцевых масел можно получить ценные химические продукты, например, полиэтиленовые и полипропиленовые пластмассы, фенолы, смолы, моющие средства, клей и многое другое, вследствие чего значительно увеличится как производство масел, так и их промышленное использование.

Вместе с расширением производства повысится также число рабочих, соприкасающихся с этими маслами, и, следовательно, увеличится возможность профессиональных заболеваний, вызываемых сланцевыми маслами.

Одной из основных задач здравоохранения является профилактика профессиональных заболеваний и охрана здоровья трудящихся. Перед органами здравоохранения поставлена задача снизить профессиональные заболевания до минимума. До послед-

него времени в литературе было мало данных о профессиональных заболеваниях, вызываемых сланцевыми маслами.

Необходимо расширить область не исследованных до сих пор вопросов патогенеза поражений кожи, вызванных сланцевыми маслами, их клиники, лечения и профилактики. Для решения этих вопросов требуются как экспериментальные, так и клинические исследования.

Опубликованные до сего времени данные литературы показывают, что сланцевые масла Эстонской ССР содержат углеводороды [3,4-бензпирен (Н. М. Томсон, 1951), 1,2-бензпирен, 1,2-бензантрацен, 2-метил-1,2-бензантрацен (О. Г. Эйсен и И. Х. Арро, 1958; 1959), возможно и другие еще не исследованные высокомолекулярные соединения], которые в экспериментальных условиях оказывают бластомогенное действие на подопытных животных (Л. Ф. Ларионов, Н. Г. Соболева и Л. М. Шабад, 1934; П. А. Боговский, 1953, 1961; Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер и Л. А. Кальяс, 1955).

У рабочих, соприкасающихся со сланцевыми маслами, содержащими 3,4-бензпирен, могут возникнуть, наряду с другими поражениями кожи, также и профессиональные кожные опухоли и предопухолевые состояния. На такую возможность указывают литературные данные относительно профессионального кожного рака у людей, соприкасающихся с другими продуктами, содержащими высокомолекулярные углеводороды (продукты перегонки каменного угля и нефти). Поэтому необходимо исследовать как вопросы механизма возникновения бластоматозных состояний, обусловленных сланцевыми маслами, так и их профилактику.

В настоящей работе проводилось экспериментальное изучение реакции кожи животных на сланцевые масла, причем особое внимание уделялось развитию пребластоматозных и бластоматозных изменений в коже.

Клиническая часть работы посвящена:

1. Выяснению значения сланцевых масел в этиологии и патогенезе кожных заболеваний у соприкасающихся с этими маслами;

2. Исследованию клинической картины поражений кожи, вызванных сланцевыми маслами, и, в особенности, их ранней диагностики.

3. Выявлению возможности лечения и профилактики кожных заболеваний, вызванных сланцевыми маслами.

При выполнении исследования мы исходили из предположения, что знание поражений, обусловленных сланцевыми маслами, а также изучение механизма их возникновения могут иметь значение для практической деятельности дерматологов, особенно при предупреждении поражений кожи, обусловленных сланцевыми маслами.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общая характеристика продуктов термической переработки сланца

Добыча сланцев известна издавна: Фушуньские угольно-сланцевые залежи в Маньчжурии разрабатывались более 600 лет тому назад. Во Франции в 1694 году впервые было получено масло из горючего сланца, а в 1838 г. построен завод для получения сланцевого масла. Продукты перегонки — легкие масла, осветительное масло, тяжелое масло и парафин — демонстрировались на выставке в Париже в 1839 г. Как самостоятельная отрасль сланцевая промышленность впервые достигла значительного развития в XIX веке в Англии (Шотландия). Первая шахта начала работать в 1859 г. в районе Броксберна. Наивысший уровень добычи (3,7 млн. т.) горючих сланцев был достигнут здесь в 1913 г. и в период первой мировой войны 1914—1918. Впоследствии добыча резко снизилась и к 1953 г. не превышала 1,25 млн. т. в год. Первый завод по перегонке горючих сланцев в Австралии (Новый Южный Уэльс) был построен в 1865. В Швеции строительство заводов по перегонке горючих сланцев началось в годы первой мировой войны.

В дореволюционной России промышленная разработка горючих сланцев носила кустарный характер, велась нерегулярно и в незначительных размерах. На территории Эстонии добыча сланцев развернулась в период первой мировой войны в связи с топливным кризисом с целью снабжения петроградского промышленного района. В СССР было организовано систематическое изучение, определение запасов сланцев и их промышленная разработка. В июле 1918 г. СНК РСФСР по инициативе В. И. Ленина вынес постановление, в котором добыча и переработка горючих сланцев в районах, в настоящее время входящих в Ленинградскую область, признана делом первостепенной государственной важности. Накануне Великой Отечественной войны 1941—1945 гг. в СССР насчитывалось свыше 100 месторождений горючих сланцев; общие геологические запасы (по неполным данным) оценивались в 60,5 млрд. т. (БСЭ, второе издание № 34, стр. 310—311).

Вопрос о комплексном использовании сланца и продуктов термической переработки его в настоящее время является актуальным.

По данным А. Луха (1946) сланец Эстонской ССР представляет собою легкую и мягкую горную породу, которая содержит 35—65% органического горючего вещества со следующим химическим составом: С — 76,5—76,8%, Н — 9,1—9,3%, Cl — 0,5—0,7%, N — 0,2—0,5%. О — 10,5—11,9%. В сухом состоянии сланец коричневого цвета.

Основная органическая масса сланца — кероген — состоит из крупинки, весьма напоминающих сине-зеленые микроскопические водоросли *Gloeocapsa*. Сланец в изобилии содержит остатки различных групп морских животных, например: триболитов, брахиопод, водорослей, улиток, грантолитов терновокожих и пелечитов и др.

Сланец обнаружен в различных геологических залежах как в Советском Союзе, так и за рубежом (см. рис. 1). По данным

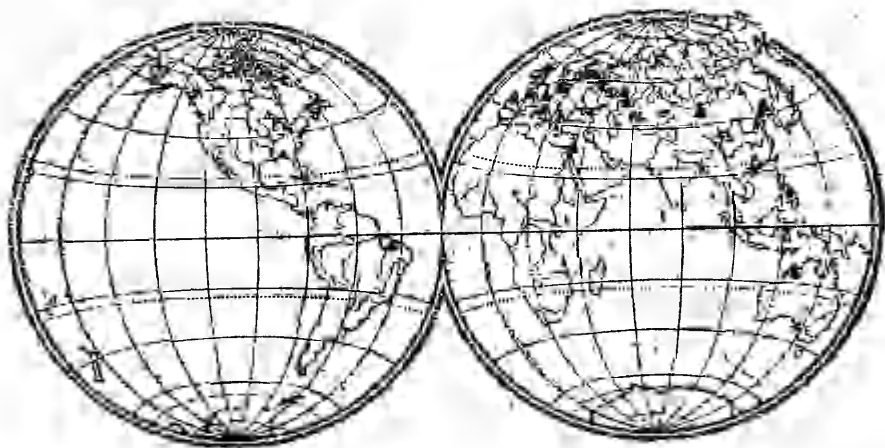


Рис. 1. Географическое расположение известных залежей сланцев.

А. Веймера (1958) наиболее крупные залежи сланца в Эстонской ССР и Ленинградской области относятся к силурийскому периоду. Пока еще мало изучены залежи сибирского сланца, залежи сланца Тимана и западного склона Урала, которые относятся к девону, а также сланцевые залежи в Карпатах, на Кавказе и в Средней Азии, относящиеся к третичному периоду.

За рубежом залежи сланца имеются в Шотландии, США, Канаде, Австралии, Китае и в ряде других стран (Швейцария, Израиль, Испания, Бразилия, Франция, Италия).

По сланцеперерабатывающей промышленности Советский Союз занимает первое место в мире, причем из республик важнейшую роль играет Эстонская ССР, где общие запасы сланца исчисляются в 5,5 миллиардов тонн, а промышленные его запасы в 3,7 миллиардов тонн.

Краткие данные о росте сланцевой промышленности в Эстонской ССР приведены на рисунке 2.

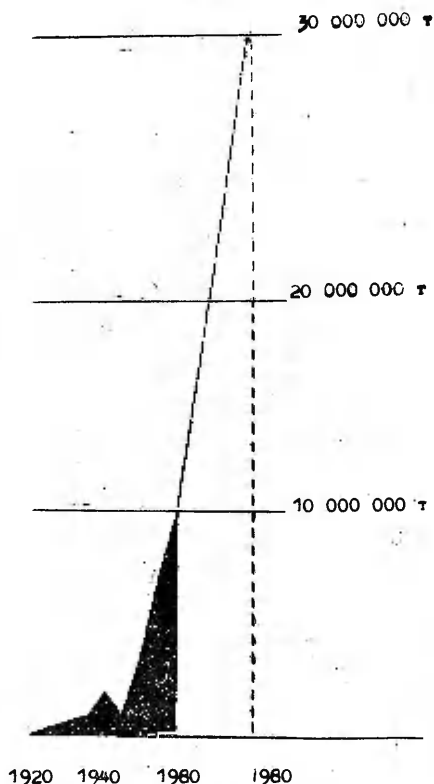


Рис. 2. Развитие и перспектива сланцевой промышленности в Эстонской ССР.

Контрольные данные развития народного хозяйства предусматривают увеличение производства сланца в Эстонской ССР к 1965 году в 1,8 раза по сравнению с 1958 г.

По данным литературы (В. И. Жунко и Ю. Б. Лаженицын, 1954) эстонский сланец содержит много углерода и мало кислорода и серы, что значительно повышает его качество.

В Кохтла-Ярве в 1948 году пущен в ход первый в мире сланцево-газовый завод, уникальные камерные печи которого отгоняют из сланца потребительский газ и сланцевые масла.

В послевоенные годы наши ученые и конструкторы разработали новый метод для термической переработки сланца, причем пользуются твердым теплоносителем, т. е. не газовым, а плотным веществом. — сланцевой золой.

При разработке системы перегонки твердым носителем тепла большую работу провели ученые и конструкторы Института энергетики АН СССР. Новое перегоночное устройство по сравнению с прежними системами имеет много преимуществ. При этом существенным является то, что для перегонки можно пользоваться мелким топливом, при переработке которого другие методы неприменимы.

Пользование мелким топливом позволяет производить процесс с большой интенсивностью. Органическое вещество сланца полностью используется. Из золы, полученной при сгорании неполного кокса в аэрофонтанных очагах, можно изготавливать строительный материал и связующие вещества.

Представляется возможность построить установку с большой производительностью и автоматизировать процесс перегонки. Новый термический метод переработки сланца позволяет получать большое количество высококачественного сланцевого масла и газа. Такое масло содержит приблизительно в два раза больше бензина, чем масло, полученное при помощи туннельных печей (С. Тальтс, 1956).

Согласно данным исследования А. Веймера, переработка сланца в Эстонской ССР в ближайшем будущем будет производиться при помощи туннельных печей и перегоночных генераторов.

Ввиду того, что в ближайшем будущем основное значение в процессе перегонки сланца будут иметь генераторы, а при термической переработке в качестве основного производственного продукта явятся, кроме газа, различные сланцевые масла, то основной массовой продукцией будут сланцевые масла средней и тяжелой фракций.

Развитие сланцевой промышленности в СССР характеризуется комплексным и наиболее эффективным использованием сланцев для народного хозяйства. Основные типы использования сланцев являются следующие: сжигание сланцев в качестве местного топлива в котельных установках средней и, в особенности, большой мощности, получение из сланцев газа в бытовых и энергетических целях, химическая переработка сланцев путем сухой перегонки с целью получения искусственного жидкого топлива и других продуктов. Сырое сланцевое масло, получаемое при химической переработке, является исходным сырьем для получения

бензина, топлива для двигателей внутреннего сгорания, пропиточных масел, битума, а также выработки искусственных препаратов (ихтиол, сульфихтон, альбихтол, тиокреолин, сульфидин и др.). Новой областью является использование эмульгаторов из сланцевых сульфосолей в различных отраслях промышленности: в качестве эмульгаторов смазочных масел, при изготовлении эмульсий для жирования кож, в текстильной, бумажной промышленности и т. п. Большое значение имеет вопрос о применении сланцевой смолы в качестве реагента для флотации монометаллических сульфидных руд взамен применяющихся обычно дорогих флотореагентов. Получаемый при разгонке смолы сланцевый пек начинает все шире применяться при изготовлении кислотостойких пластических масс, бакелита и других электроизоляционных сплавов, сланцевого (типа асфальтовых) лака, цементации железа и т. д. Сланцевая зола и шлак используются для получения цемента, производства силикатного и сланцезольного кирпича, термоблоков, для строительных и штукатурных растворов, жидкий шлак — при изготовлении каменного литья для мостового и облицовочного материала, кислотоупорного материала и т. п. (БСЭ, второе издание № 34, стр. 311—312).

Продукты переработки сланца

Таблица 1.

Масла	Фенолы	Кокс и сланцевая зола
1. Камерная смола	1. Средства для мытья	1. В металлпромышленности
2. Генераторное масло	2. Водостойкий клей	2. В строительстве:
3. Топливное масло	3. Лаковые смолы	а) производство высококачественного портландцемента
4. Масло для пропитывания	4. Термоактивные смолы	б) сырье для производства силикатного кирпича
5. Бензин	5. Стабилизаторы смазочных масел и бензина	
6. Дизельное горючее	6. Средства против вредителей с/х растений	
7. Смазочные масла	7. Нитрофенолы	
8. Битум	8. Стимуляторы роста растений	
9. Средство против вредителей с/х растений	9. Селективные средства для борьбы с сорняками	
10. Дeterгенты	10. Антисептики	
11. Лак-битум	11. Синтетические душистые средства	
12. Бензол	12. Искусственное волокно	
13. Растворители	13. Фенолаты кальция	
	14. Карбоновокислые эстры	
	15. Пластификаторы	

2. Клинические данные о поражениях кожи под действием сланцевых масел

Первые данные об изменениях кожи под действием сланцевых масел на кожу приводит А. Скотт (A. Scott, 1922—1923), исследовавший рабочих шотландской сланцевой промышленности. Наряду с комедонами и фолликулитами автор описывает эритематозные, папулезные и пустулезные дерматиты; эти заболевания, по мнению автора, имеют основное значение в развитии злокачественного заболевания. Автор описывает профессиональный рак кожи у рабочих, занятых перегонкой сланцевых масел, раковые очаги чаще всего локализовались на мошонке (47,7%), затем на кистях рук и предплечьях (32,3%), на лице (6,0%), ушах (4,6%), на носу (3,0%) и других частях тела (6,0%).

Р. А. Леонардо (R. A. Leonardo, 1938) описывает профессиональный рак кожи у 34 летнего рабочего, который в течение 16 лет соприкасался со смесью сланцевых масел.

В Советском Союзе на возможность изменений кожи под влиянием сланцевых масел обратил внимание О. К. Розенталь (1938).

В Англии С. А. Генри (S. A. Henry, 1947) обнаружил у прядильщиков рак кожи, вызванный сланцевыми маслами; он установил, что у 793 из 1229 больных раком кожи очаги рака локализовались на мошонке, у 133 — на голове и у 199 — на верхних конечностях.

П. А. Боговский (1960) полагает, что часто встречающийся профессиональный рак кожи у машинистов в Англии находится, по всей вероятности, в связи с тем, что смазочные масла, по-видимому, были канцерогенными.

В. Ц. Хюпер (W. C. Hueper, 1948) обращает внимание на опасность развития профессионального рака кожи в связи с увеличивающимся использованием переработанных продуктов сланца в США.

Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер и Л. А. Кальяс (1952) провели исследование изменений кожи у рабочих сланцевой промышленности Эстонской ССР. Они установили наличие профессиональных заболеваний кожи: экземы и дерматиты, у шахтеров — ознобления. Пиодермия наблюдалась в виде отдельных фурункулов и фолликулитов на непокрытых частях тела. Встречалась сухая форма экземы на руках. Фотодерматитов и рака кожи у рабочих сланцевого района почти не было. На основании повторных исследований авторы пришли к выводу, что вместе с улучшением бытовых условий и условий работы у рабочих сланцевого бассейна Эстонской ССР заболевания кожи показывают тенденцию к уменьшению. Так, пиодермия и экзема у рабочих комбината Кохтла Ярве была отмечена авторами в 1949 году

у 6,3%, а в 1950 году только у 3,4% профилактически осматриваемых рабочих; в Кивийли в 1949 году — у 8,6%, а в 1950 году только у 3,3% обследованных, У шахтеров сланцевых шахт количество поражений кожи в виде ознобления колебалось от 2,3 до 5,2%. У 355 рабочих, занятых производством сланцевого масла, поражения кожи были обнаружены в 4,2% (более частым оказался масляный фолликулит).

При профилактическом онкологическом обследовании рабочих сланцевой промышленности «Эстосланца» в период с 1949 по 1952 г. Г. Я. Шифрин (1954) установил, что среди рабочих предраковое состояние наблюдалось в 14,25%, подозрение на рак было в 1,2% и больных раком — 0,3%. В тот же период средним республиканским показателем больных предраковым состоянием было 6,5%, с подозрением на рак — 0,6% и больных раком — 0,15%. В 1953 году при профилактическом осмотре было зарегистрировано 11 случаев рака: (рак кожи — 2, рак легких — 3, рак желудка — 3, рак нижней губы — 2 и рак матки — 1).

Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер и Л. А. Кальяс (1953) на основании результатов профилактического осмотра и экспериментального исследования пришли к выводу, что необходимо предотвратить контакт рабочих со сланцевыми маслами, а также с целью профилактики профессиональных заболеваний кожи периодически проводить врачебный осмотр. По мнению авторов, имеющиеся данные литературы о поражениях кожи в результате соприкосновения со сланцевыми маслами являются недостаточными и, поэтому, исследования в этом направлении следует продолжить.

А. П. Гунтер, А. А. Сяярис и С. П. Марипуу (1955) провели профилактическое обследование 645 рабочих газогенераторного цеха сланцеперерабатывающего комбината Кохтла-Ярве, причем ни одного случая заболевания раком выявлено не было.

Л. Шварц, Л. Тулипан и Д. Бирмингем (L. Schwartz, L. Tulipan и D. Birmingham, 1957) исследовали в Колорадо (США) рабочих сланцевой промышленности и пришли к выводу, что сланцевые масла не причиняют тяжелых поражений (авторами описаны случаи только плоских бородавок). Точно также А. А. Сяярис (1958), при исследовании рабочих химического цеха комбината Кохтла-Ярве, и Б. М. Шамардин, при проверке рабочих газогенераторного цеха в «Сланцы» и рабочих камерной печи, не обнаружили ни одного заболевания раком кожи.

Изучая (Х. Т. Вахтер, 1960) поражение кожи сланцевыми маслами вне производственного процесса, мы отметили возможность сенсibilизации кожи у рабочих, имеющих контакт с этими маслами.

На основании полученных данных мы (Х. Т. Вахтер, 1961)

описали повреждения кожи сланцевыми маслами у механизаторов сельского хозяйства (1961). Из функциональных расстройств были отмечены повышенная чувствительность кожи к сланцевому бензину, изменение дермографизма и электропроводимости кожи. Из единичных профессиональных дерматозов чаще встречался масляный фолликулит (5,5%), и из прочих отдельных заболеваний кожи отмечался дерматит и экзема.

Одновременно нами (Х. Т. Вахтер, 1961) были выявлены больные, у которых сланцевые масла способствовали обострению таких дерматозов, как псориаз, *lupus erythematosus* и *acne vulgaris*. Исходя из полученных результатов, мы рекомендовали для предупреждения поражения кожи сланцевыми маслами провести ряд профилактических мероприятий в пределах республики. Следует дополнить учебную программу в школах механизации сельского хозяйства, включив в нее вопросы, рассматривающие причины поражения кожи и возможные профилактические меры против заболеваний кожи. Целесообразно организовать в одном из республиканских заводов изготовление пасты, очищающей кожу, и обеспечить более широкое применение ее рабочими, которые имеют соприкосновение с различными сланцевыми маслами.

В дальнейшем необходимо улучшить качества средств, очищающих кожу и предохраняющих ее от заболеваний, а также усовершенствовать механизацию трудового процесса.

Из обзора литературы следует, что данных о поражениях кожи у рабочих, соприкасающихся со сланцевыми маслами, имеется сравнительно мало. Все же имеющиеся литературные данные подтверждают возможность образования рака кожи у работающих со сланцевыми маслами (А. Скотт, A. Scott, 1922—1923; Р. А. Леонардо, R. A. Leonardo, 1938; С. А. Генри, S. A. Henry, 1947).

Отсутствие заболеваний раком кожи в Эстонской ССР у соприкасающихся со сланцевыми маслами можно объяснить широкими санитарно-гигиеническими мероприятиями, проводящимися органами здравоохранения и сравнительной молодостью сланцевой промышленности в Эстонской ССР, вследствие чего нет рабочих с более длительным трудовым стажем.

В литературе описаны масляные фолликулиты, дерматиты и экзематозные процессы, причиной которых являются сланцевые масла (А. Скотт, A. Scott, 1922—1923; Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер и Л. А. Кальяс, 1952 и 1953; Х. Т. Вахтер, 1960 и 1961). При этом мы обращаем внимание на возможность sensibilization организма у лиц, имеющих контакт со сланцевыми маслами (Х. Т. Вахтер, 1960 и 1961). Кроме того, мы считаем, что необходимо улучшить профилактические мероприятия для наиболее эффективного предупреждения поражений кожи у рабочих-сланцевиков (1960—1961).

В литературе до настоящего времени мало сведений о вопросах этиологии и патогенеза поражений кожи в сланцевой промышленности, их клинической симптоматиологии и лечебно-профилактической работе. Поэтому необходимо и дальнейшее систематическое клинико-этиолого-патогенетическое исследование. Имеющиеся клинические данные о вредном действии сланцевых масел на кожу еще недостаточны для обобщения. Актуальной задачей ближайшего времени врачей-дерматологов Эстонской ССР является выяснение патогенеза поражений кожи под действием сланцевых масел, изучение клинической симптоматиологии, в особенности для достижения ранней диагностики, а также внедрение в практику различных лечебно-профилактических возможностей. Эта задача вытекает из все увеличивающегося применения сланцевых масел в народном хозяйстве и из потребности довести до минимума вызываемые ими профессиональные заболевания, в том числе и рак кожи.

3. Экспериментальные данные о поражениях кожи под действием сланцевых масел

Первоначальные данные о поражениях кожи под действием сланцевых масел представил А. Лейч (A. Leitch, 1922), который установил, что смазочные масла, в частности сланцевые, оказывают канцерогенное действие на экспериментальных животных (1922, 1924).

В 1929 году (Ц. Ц. Туорт, С. С. Творт, и Н. Р. Инг, N. R. Yng) проводили опыты с шестью фракциями керосина и двенадцатью сортами различных смазочных масел и установили, что сланцевые масла, воздействию которых подвергались белые мыши в течение 40 недель, являются причиной новообразований в 72% случаев, газовая смола, применявшаяся в опытах в течение того же времени, в 95% случаев и синтетическая смола — в 100% в течение 25 недель. Авторы считают, что вредное действие смолы и масел обусловлено наличием в них ненасыщенного соединения водорода или какого-нибудь ароматического вещества. В результате опытов, проведенных на большом количестве подопытных животных (Ц. Ц. Туорт, С. С. Творт и Ю. М. Туорт, Y. M. Twort, 1930), было найдено, что у белых мышей экспериментально злокачественные опухоли вызываются легко, тогда как у кроликов, крыс и морских свинок результаты опытов со смолой оказались отрицательными.

Реакцию в виде доброкачественной опухоли легче всего удастся получить у кроликов, затем у белых мышей, тогда как морские свинки к бластоматозу резистентны.

Таким образом, у одного вида подопытных животных (белых мышей) проявляется индивидуальная чувствительность к бласто-

могенному раздражителю. Здоровая кожа реагирует на канцерогенное вещество быстрее, чем больная, и более сильное животное скорее, чем слабое.

Благоприятные условия питания способствуют появлению гиперплазии эпидермиса (как защитной реакции организма), которая позднее переходит в злокачественную. Повреждение эпителия задерживает развитие опухоли. Атрофия сальных желез — явление, предшествующее злокачественному процессу — может иметь диагностическое значение. При развитии бластоматозного процесса имеет значение величина смазанной поверхности, физико-химические свойства смазочного вещества и частота смазывания.

Вредное влияние сланцевых масел на организм было исследовано рядом отечественных авторов. Так, Л. Ф. Ларионов, Н. Г. Соболева и Л. М. Шабад (1934) на основании результатов проведенных исследований пришли к выводу о том, что смола из Барзасса (из южного района Сибири) вызывает образование раковой опухоли на коже белых мышей и по силе своего действия сходна со смолой каменного угля. Смола из Чувашии также может вызывать образование раковой опухоли на коже, но она обладает более слабым действием, чем смола из Барзасса. Опухоли, образовавшиеся под влиянием этих смол, вполне сходны с раком кожи, вызванным смолой каменного угля. Смола Веймарна (в Ленинградской области) сходна со сланцевой смолой Эстонской ССР, а также с гдовской смолой, и может вызвать образование папилломы.

Фракция бензина смолы Кашпира вызывала временную алопецию. Продолжая опыты, Н. Г. Соболева (1936) исследовала действие гдовской смолы на кожу белых мышей.

Гдовская смола оказывала и общее действие: у всех мышей наблюдалось похудание, а часть животных погибла в первые месяцы опыта вследствие интоксикации. Уже после вторичного смазывания при макроскопическом исследовании смазанного участка кожи можно было отметить выпадение шерсти, которое переходило в постоянное. На месте смазывания появлялись признаки дерматита.

При микроскопическом изучении в первые месяцы опыта было найдено утолщение эпидермиса на 1—2 ряда клеток. Некоторые волосные фолликулы были наполнены ороговевшей массой. В соединительной ткани обнаружены признаки воспаления (клеточная инфильтрация и гиперемия).

На 5—6 месяца опыта эпидермис был утолщен уже на 3—4 ряда клеток, причем наблюдался и гиперкератоз. Волосные фолликулы либо вовсе отсутствовали, либо были неравномерно распределены. В подкожной ткани имелась клеточная инфильтрация. В отдельных случаях отмечался гиалиноз соединитель-

ной ткани, а у некоторых мышей наблюдались атрофические изменения кожи.

При гистологическом исследовании через 9 месяцев после начала опыта была обнаружена атрофия эпидермиса. Бугорки были плоскими, встречались резидуальные фолликулы, а в саленных железах наблюдалось частичное кистозное перерождение. Соединительная ткань гиалинизирована, и в ней имеется неравномерная воспалительная инфильтрация. Местами отмечается гиперкератоз. Развитие папиллом наблюдалось только у одной мыши на 9 месяце опыта, а на 12-ом месяце у нее были найдены признаки рака.

У других мышей после 12-месячного опыта макроскопически было установлено новообразование, которое при гистологическом исследовании оказалось сильно ороговевшей папилломой. Незначительное число митозов, отсутствие инфильтративного роста, необычайно сильно выраженное ороговение подтвердили доброкачественность этой опухоли, что позволяет заключить, что гдовская смола относительно мало канцерогенна (один случай карциномы и один случай папилломы на 40 мышей).

Л. Ф. Ларионов (1947) провел экспериментальное исследование действия сланцевых продуктов на белых мышей (опыты с сырой генераторной смолой, с тяжелой фракцией этой смолы, смолой из туннельной печи). Из опытов выяснилось, что смолы не оказывают общего токсического действия; подопытные животные в течение опыта вели себя нормально и не убавили в весе. Уже после первых смазываний кожи (2 раза в неделю) было отмечено выпадение шерсти на месте смазывания вплоть до полной алопеции. Более сильным действием обладала смола туннельной печи, менее сильным — смола камерной печи. Под действием смолы туннельной печи дерматит возникал чаще, чем при воздействии других смол. При макроскопическом исследовании были найдены, кроме алопеции, еще шелушение и трещины кожи. Шестимесячный срок проведения опыта пережили 92 мыши из 311. От действия смолы камерной печи у 7 мышей из 22 наблюдалось развитие плоскоклеточного рака (во второй половине опытов — папилломы). Метастазы были обнаружены только у одной мыши в легких и лимфатических узлах. На основании результатов исследования автор пришел к выводу, что смола камерной печи, добытая экспериментальным путем, оказывает сильное канцерогенное действие, тогда как продукты сланца, полученные производственным путем (масло туннельной и генераторной печей), не оказывают канцерогенного действия. Токсическое действие различных фракций сланцевого бензина описывают Н. В. Лазарев и О. Г. Гегель (1947), И. Ф. Крепс (1941) и А. И. Брусиловская (1947).

Сравнительные патогистологические исследования токсического действия сланцевого бензина и бензина из нефти прово-

дила К. Д. Лаврова (1947) и нашла, что сланцевый бензин оказывает сравнительно большое токсическое действие на подопытных животных. Местное действие сланцевого бензина на подопытных животных описывает И. Ф. Крепс (1941).

Действие сланцевого бензина на вегетативную нервную систему исследовали И. С. Александров и М. Г. Цибина (1947), которые показали, что сланцевый бензин оказывает токсическое действие на вегетативную нервную систему, вызывая расстройство условных рефлексов у белых мышей.

Токсическое действие дизельного горючего из сланца на белых мышей описывают И. С. Александров и И. Ф. Крепс (1947), причем канцерогенное действие этих масел ими отмечено не было.

Г. Я. Кингисепп и А. Ю. Раатма (1952) производили определение токсического действия трех сортов сланцевой смолы Кохтла-Ярве в острых опытах на белых мышах (2 раза в неделю в течение 18 дней). Кроме поражения кожи, изменения которой были сходны с изменениями, отмеченными Л. Ф. Ларионовым, авторы установили у подопытных животных дистрофические изменения внутренних органов. Эти явления авторы объясняют общим токсическим действием сланцевой смолы на организм животных. Авторы нашли, что при воздействии топливным маслом из сланца во внутренних органах подопытных животных появляется гиперемия, а при воздействии смолой камерной печи и генераторными маслами — кровоизлияния во внутренних органах и жировая дистрофия в печени. Общее токсическое действие сланцевых масел подтверждается исследованием Г. Я. Кингисеппа и А. Ю. Раатма (1953), которые при смазывании кожи смолой камерной печи отметили удлинение пищевого рефлекса на свет с 2—4 минут до 8—14 минут. Те же авторы в 1963 г. установили, что при смазывании кожи смолой камерной печи количество белков сыворотки крови уменьшается уже на первой неделе опыта до 25%, причем одновременно проявляется поражение печени в виде жировой дистрофии.

П. А. Боговский (1953) исследовал изменения кожи, возникающие под действием топливного сланцевого масла Эстонской ССР и установил, что топливное масло может вызвать у белых мышей после 7—8 смазываний выпадение шерсти на смазанном месте кожи, при длительном действии топливного масла может наступить алопеция. На том же месте появляется хронический дерматит и развиваются бластоматозные изменения (папилломы и *Cornu cutaneum*). При макроскопическом исследовании у одной из мышей были найдены признаки плоскоэпителиального рака вместе с жемчужинами рака. В легких и почках у подопытных животных были отмечены явления воспаления и некротические

очаги в печени, что автор считает признаком общей интоксикации организма.

В дальнейшей работе П. А. Боговский (1953) изучал бластомогенное действие топливного масла Кохтла-Ярве. Из 50 мышей, выдержавших 5-месячный опыт, в 52% случаев было отмечено образование опухолей. На основании гистологического исследования 26% из них оказались злокачественными (у 6 — плоскоэпителиальный рак, у 5 — веретенноклеточная саркома, у 1 — карциносаркома и у 1 — саркома молочной железы. У остальных 13 мышей был обнаружен: у 2 — плоскоклеточный рак, у 3 — малигнизированная папиллома, у 6 — папиллома, у 1 — аденома сальной железы и у 1 — аденома легких. У некоторых животных можно было установить одновременно несколько видов новообразований. У 6 мышей было отмечено разрастание покровного эпителия, что по данным гистологического исследования является предраковым состоянием. Только у 19 из 50 мышей не было найдено опухолей.

Результаты проведенных опытов показывают, что сланцевое топливное масло оказывает на белых мышей бластомогенное действие. По мнению автора, это объясняется содержанием в топливном масле смолы камерной печи.

В. Э. Смит (W. E. Smith), Д. А. Сандерленд (D. A. Sunderland) и К. Сугиура (K. Sugiura, 1951) сообщают, на основании экспериментальных данных, что колорадское сланцевое масло обладает слабым бластомогенным действием. В. С. Хюпер (W. C. Hueper, 1953) установил, что из американских сланцевых масел канцерогенное действие оказывают только те фракции, которые образуются при температуре свыше 370 градусов. О. Л. Данецкая (1952, 1954, 1955, 1958 и 1960) установила, что смола камерной печи Кохтла-Ярве оказывает на белых мышей сильное токсическое, а также депилирующее и канцерогенное действие. Канцерогенная активность масла камерной печи, определявшаяся в опытах на белых мышках, которые пережили пятый месяц опыта, достигает 100%. Масло камерной печи оказывает особо сильное токсическое действие на молодых белых мышей (весом не более 20 г). У них скоро развивается депиляция шерсти и дистрофические изменения, вследствие чего мыши погибали раньше, чем у них могли образоваться опухоли. Результаты исследований О. Л. Данецкой заслуживают внимания. Автору удалось при обработке масла камерной печи различными химическими, физико-химическими и физическими методами снизить канцерогенное действие этого масла (по сравнению с контрольными данными). Наибольшее уменьшение канцерогенного действия (95%) достигалось при помощи обработки масла камерной печи высокочастотным током при длительной экспозиции в диапазоне ультракоротких волн. Эффективным также оказалось уменьшение канцерогенной активности (73%) обработкой

масла камерной печи ультразвуком с вибрационной частотой 600 кило/герц в секунду.

А. Я. Синай (1955) провела сравнительное исследование канцерогенного действия масла камерной печи на отдельных фазах производственного процесса и определила токсическое и канцерогенное действие масла камерной печи в различных фазах производства на белых мышей.

Мы (Х. Т. Вахтер совместно с Л. П. Нурманд и Л. А. Кальяс, 1954, 1955) провели сравнение вредного действия масел камерной и генераторных масел, пользуясь при этом различными видами животных (белые мыши, кролики и морские свинки), и пришли к выводу, что смола камерной печи и генераторные масла (средней и тяжелой фракций) оказывают общее токсическое действие и вызывают на коже подопытных животных воспалительно-дистрофические и бластоматозные изменения (у белых мышей и кроликов). Смола камерной печи оказывает канцерогенное действие только на белых мышей.

Было также установлено (П. А. Боговский, 1955), что сланцевое шпалопропиточное масло (ТУ-392—51), поступающее в больших количествах в народное хозяйство, также обладает выраженным канцерогенным действием наряду с резким общетоксическим и раздражающим действием.

Шпалопропиточное масло, так же как и котельное топливо, состоит из генераторной смолы и камерной смолы; последняя составляет до 40% от общего количества масла.

Из товарных продуктов были подвергнуты исследованию также маслосмягчитель для резиновой промышленности (ВТУ-364—51). Из 90 мышей, которых смазывали 50 раз исследуемым продуктом, 5 месяцев пережили 18 мышей. У мышей, погибших до этого срока, опухоли не были обнаружены. У остальных мышей (из которых последняя дожила до 275-го дня с начала опыта) также не возникло опухолей кожи и лишь у 2 мышей можно было при микроскопическом исследовании установить нетипичные разрастания эпидермиса вглубь кожи.

При экспериментальном исследовании бластомогенного действия тяжелой фракции генераторного масла и масла камерной печи мы (Х. Т. Вахтер, 1955, 1957) уделили внимание реактивному состоянию организма подопытных животных (кролики и белые мыши) и пришли к выводу, что бластомогенное действие сланцевых масел уменьшается при медикаментозном воздействии на нейротрофику этих подопытных животных.

По исследованию П. А. Боговского (1958) туннельное масло — продукт новых туннельных печей на сланцевом комбинате Кохтла-Ярве — оказывает канцерогенное действие на белых мышей.

На основании собственных опытов (Х. Т. Вахтер, 1959) мы смогли установить значительное повышение бластомогенного

действия масла камерной печи и генераторного масла в случае термического поражения кожи в области воздействия этих масел. Мы изучили морфогенез индуцированных сланцевыми маслами опухолей, стабилизацию, инволюцию и малигнизацию процесса.

Гистологические изменения, предшествующие образованию опухолей, подтверждают, что в развитии опухолевого процесса, причиной которого являются сланцевые масла, имеют значение как реакция эпителия, так и реакция соединительной ткани, в частности раздражимость фолликулярного аппарата кожи.

П. А. Боговский (1960) исследовал канцерогенную активность при помощи различных разведений сланцевого масла камерной печи (5%, 10%, 15% и 20% растворы в медицинском вазелине) и нашел, что 5% раствор вызывает развитие опухолей значительно медленнее, чем другие растворы, но значительно чаще, чем растворы масла камерной печи в бензоле. При этом автор обращает внимание на возможность потенцирующего влияния алифатических углеводов, как описывают А. В. Хортон (A. W. Horton), Д. Т. Денман (D. T. Denman), Р. П. Троссе (R. P. Trosset, 1957).

Из обзора приведенной литературы видно, что ряд авторов исследовал вредное действие сланцевых масел на организм. Из результатов исследований выясняется, что сланцевые масла, содержащие высокомолекулярные углеводороды, оказывают на организм подопытных животных общее токсическое действие и вызывают местные изменения в коже (Н. Г. Соболева, 1936; Г. Кингисепп и А. Раатма, 1953; П. А. Боговский 1951, 1953, 1955, 1957, 1958, 1960, 1961; Х. Т. Вахтер, Л. П. Нурманд и Л. А. Кальяс, 1954 и 1955; О. Л. Дамецкая, 1952, 1954, 1955, 1958 и 1961; А. Я. Синай, 1955 и Х. Т. Вахтер, 1957 и 1959).

Задачей большинства авторов являлось исследование канцерогенного действия сланцевых масел, содержащих высокомолекулярные углеводороды (А. Лейч (A. Leitch), 1922 и 1924; Ц. Ц. Туорт (C. C. Twort) и Х. Р. Инг (H. R. Yng), 1928; Ц. Ц. Туорт (C. C. Twort) и И. М. Туорт (I. M. Twort), 1930; Л. Ф. Ларионов, Н. Г. Соболева и Л. М. Шабад, 1934; Н. Г. Соболева, 1936; Л. Ф. Ларионов, 1947; П. А. Боговский, 1953, 1955, 1957, 1958, 1960, 1961; Х. Т. Вахтер, Л. П. Нурманд и Л. А. Кальяс, 1954, 1955; О. Л. Дамецкая, 1952, 1954, 1955, 1958, 1960; А. Я. Синай, 1955; Х. Т. Вахтер, 1957, 1959 и 1960).

Большинство авторов проводило исследование, главным образом, на белых мышах, вследствие чего данные о вредном действии сланцевых масел на организм других видов подопытных животных отсутствуют. При исследовании канцерогенного действия главное внимание авторов было направлено на выяснение наличия и количества опухолей, а не на генез их. Недостаточно подробно изучены бластомотозные изменения. С профилактиче-

ской точки зрения вопрос о канцерогенном действии сланцевых масел более подробно разрабатывался в работах П. А. Боговского. О. Л. Данецкой удалось значительно уменьшить канцерогенное действие сланцевых масел камерной печи при обработке масла химическими, физико-химическими и физическими методами.

При выяснении канцерогенных свойств сланцевых масел почти не уделялось внимания значению потенцирующих и коблостомогенных раздражителей, реактивному состоянию организма и, в частности, выяснению влияния нейротрофики на развитие бластомогенных изменений, обусловленных сланцевыми маслами.

Разрешение указанных вопросов может иметь как теоретическое, так и практическое значение для выяснения генеза и профилактики различных поражений кожи сланцевыми маслами, в том числе и бластоматозных.

4. Морфогенез бластоматозных изменений в коже в результате воздействия на нее высокомолекулярных углеводов и некоторые вопросы канцерогенеза

Английский врач П. Потт (P. Pott) высказал в 1775 году мнение о том, что причиной рака мошонки у трубочистов может быть сажа каменного угля; правильность этого мнения была подтверждена более поздними исследованиями.

Экспериментальное изучение рака началось в начале настоящего столетия.

В 1915 году японским исследователям К. Ямагива (K. Yamagawa) и К. Ишикава (K. Itchikawa) удалось вызвать экспериментальную опухоль кожи. С этого времени изучение морфогенеза опухолевого процесса стало объектом исследования многих экспериментаторов.

В литературе приводится много результатов различных экспериментальных исследований морфогенеза опухолей кожи у белых мышей и кроликов. При этом для индуцирования опухолей были использованы как препараты смолы и чистые полициклические углеводороды, так и рентгеновское и ультрафиолетовое облучение.

Из отечественных авторов на морфогенез экспериментальных опухолей обратили внимание Л. М. Шабад (1934), Л. Ф. Ларионов (1934), Н. Г. Соболева (1934) и многие другие.

А. Граффи и Х. Бизлка (A. Graffi и H. Bielka, 1959) дали краткое описание морфогенеза опухолевого процесса, индуцированного высокомолекулярными углеводородами.

По данным А. Граффи и Х. Биэлка (1959) углеводороды (бензпирен и метилхолантрен), обладающие сильным канцерогенным действием, вызывают изменения кожи у экспериментальных животных. Уже одно- или многократное нанесение этих углеводородов на кожу вызывает воспалительную реакцию — покраснение и отек. В случае более высоких концентраций сначала наблюдается некроз и образование корочек, а затем сильное выпадение шерсти на пораженном месте. При дальнейшем воздействии острые изменения на коже значительно уменьшаются, шерсть может отрасти вновь, но начинается сильное шелушение и ороговение кожи. У более чувствительных подопытных животных доброкачественные опухоли в виде папиллом и бородавок образуются уже через несколько недель, причем они увеличиваются и сливаются так, что на месте воздействия можно видеть скопление доброкачественных опухолей. Из этих доброкачественных, быстро увеличивающихся опухолей в последующие недели развивается рак, который характеризуется центральным некрозом и кольцеобразным ростом опухоли. Во всех бородавках и папилломах малигнизации не происходит, многие из них вполне редуцируются. Постепенное развитие многоочаговых доброкачественных и злокачественных опухолей можно ясно видеть и при макроскопическом наблюдении.

А. Граффи и Н. Биэлка обращают внимание на ранние гистологические изменения, которые возникают уже при однократном воздействии канцерогенным раздражителем, а также и на явления, которые наступают при повторном воздействии канцерогенным раздражителем еще до возникновения раковой опухоли.

Уже однократное воздействие 9,10-диметил 1,2-бензантраценом, бензпиреном или метилхолантеном в концентрациях 0,1—0,8% является достаточным для того, чтобы возникли изменения кожи, имеющие циклическое течение. Первичная реакция кожи на канцерогенный раздражитель выражается в поражении эпителия — как эпидермиса, так и фолликулов шерсти, где появляются некробиотические изменения (хроматолиз, вакуолярная дистрофия и пикноз). В собственно коже и подкожной клетчатке отмечаются признаки острого воспаления, отек, миграция лейкоцитов, инфильтрация, расширение поверхностных кровеносных сосудов и капилляров с явлениями застоя. Распространенность дистрофических изменений, в частности некроз, находится в прямой зависимости от концентрации канцерогенного раздражителя, сопротивляемости и чувствительности организма животного. Сальные железы, в липоидах которых накапливается растворимый канцерогенный раздражитель, бывают поражены обычно всегда. Несмотря на то, что канцерогенный раздражитель покрывает поверхность кожи равномерно, поражение кожи возникает лишь в виде отдельных очагов, вплоть до гибели клеток, тогда как имеющиеся катабиотические изменения являются об-

ратимыми. За катабиотическими изменениями следуют суперрегенеративные изменения (увеличение и полиморфизм ядра, увеличение митозов), что, в частности, в поврежденных фолликулах шерсти приводит к утолщению эпидермиса и образованию новых фолликулов шерсти. Приблизительно через 2—3 недели эпидермис возвращается к своему нормальному состоянию. Из приведенного видно, что однократное нанесение канцерогена на кожу вызывает в ней цикл последовательных изменений стадии катабиоза, гиперрегенерации и нормализации. Бывают случаи, когда даже под действием более сильного канцерогенного углеводорода эпителиальные клетки поражаются лишь частично до определенной стадии, а затем снова восстанавливаются, причем появляется сильная тенденция к росту клеток.

Авторы обращают внимание на то, что описанные неспецифические изменения могут в дальнейшем иметь значение при малигнизации процесса, так как существует определенный параллелизм между канцерогенностью и величиной описанных гистологических изменений. Этот параллелизм особенно ясно проявляется в зависимости от степени гистологических изменений, от качества применявшихся углеводородов.

Повторное воздействие канцерогеном вызывает в эпидермисе и фолликулах шерсти в течение первых двух недель более сильные признаки некробиоза, чем при однократном его введении.

Пораженные эпителиальные клетки уплощены и имеют пикнотические и кариоректические ядра. Митохондрии окрашиваются плохо; эозинофильная зернистость цитоплазмы увеличена. В непораженных эпителиальных клетках начинается активная регенерация. Изменения в собственном слое кожи выражены более сильно, чем при однократном воздействии канцерогеном (в собственном слое кожи и подкожной клетчатке отмечаются признаки острого воспаления, диффузная лейкоцитарная инфильтрация, сильное расширение и наполнение капилляров и пропитывание ткани эксудатом). При воздействии более слабыми канцерогенными раздражителями почти полностью отсутствуют некроз и некробиотические изменения. При этом сразу же начинается суперрегенеративная пролиферация эпителия. При воздействии более сильными канцерогенами описанные дистрофические изменения заменяются пролиферативными. Вновь образовавшиеся эпителиальные клетки имеют умеренно увеличенное ядро клетки и ядрышко, базофильную цитоплазму, многочисленные хорошо окрашивающиеся митохондрии. Интенсивность митоза приводит к сильному утолщению эпидермиса и образованию гиперкератоза. В собственном слое кожи и подкожной соединительной ткани исчезают признаки воспаления. Число лейкоцитов уменьшается и появляется легкая лимфоцитарная инфильтрация.

Одновременно происходит пролиферация соединительной ткани в более глубоких слоях кожи; как в собственном слое, так и в подкожной ткани наблюдается расширение и наполнение капилляров и кровеносных сосудов. Некоторые авторы (Л. Крейберг, 1929; Х. Фридрих-Фреска, 1940 и др.) придают этому определенное значение в развитии опухолевого процесса.

По данным А. Граффи и Х. Биэлка (1959), наблюдающееся в течение первых двух недель острое воспаление переходит в субхроническое и затем в хроническое воспаление. Создается впечатление, будто кожа, эпителий и соединительная ткань кровеносных сосудов «привыкают» к канцерогену и реагируют при дальнейшей аппликации не некробиотическими, а пролиферативными регенеративными изменениями. Развитие опухолевого процесса происходит тогда, когда возникшие в более глубоких слоях подкожной ткани при регенеративных процессах фолликулы шерсти перестраиваются в колбообразные разрастания эпителия в собственном слое кожи, которые резко отграничиваются от соединительной ткани. В этой области наблюдается скопление эластических волокон и инфильтрация плазматическими клетками. Вслед за этим развиваются бородавки и папилломы, которые видны и невооруженным глазом. Гистологически наблюдается сильное выпячивание эпителия с мощным утолщением и ороговением, что находится в связи с интенсивным ростом эпителия в горизонтальном направлении. Деление клеток происходит не только по вертикальному, но частично и по горизонтальному направлению, что указывает на увеличение автономности и расстройств корреляции роста клеток. В дальнейшем рост эпителия происходит инфильтративным и деструктивным путем в подлежащую соединительную ткань. В результате этого развиваются раковые опухоли — частично ороговеющий плоскоклеточный рак с большим полиморфизмом клеток, частично неороговеющий рак, который состоит из маленьких клеток и может считаться базалиомой. Такие раковые опухоли развиваются мультицеллюлярно и мультицентрически.

В общем реакция кожи протекает циклически, причем можно различить острую фазу, хроническо-дистрофические изменения, развитие доброкачественной и затем злокачественной опухоли. При этом циклические изменения связаны с фолликулами шерсти, что более подробно исследовали И. В. Опп (J. W. Opp, 1938) и К. Линзер (K. Linser, 1959).

Х. Хамперл (H. Hamperl, 1960) обращает внимание на то, что в канцерогенез входит большое число промежуточных стадий развития: клетки пролиферируют, погибают, снова пролиферируют, изменяют свою функцию и вид вплоть до развития автономного роста и возникновения рака.

По мнению Л. М. Шабада (1960) в канцерогенезе можно различать следующие стадии: вначале наблюдается диффузная

регулярная гиперплазия, затем следует диффузная и иррегулярная гиперплазия, после чего идет узловатый пролиферат и затем доброкачественная опухоль. На самом деле процесс нарастает постепенно, и его специфичность тоже нарастает постепенно. Поэтому понятно, почему папиллома может редуцироваться. Также понятно, почему некоторые вещества вызывают только гиперплазию (так называемые кокканцерогены, которые в отдельности не вызывают образования рака), а другие — более сильные раздражители вызывают рак у 100% подопытных животных. Последние вещества необходимо считать истинными канцерогенами, и на этом следует строить профилактику рака.

Экспериментальные исследования Э. Бойланда (1960) показали, что в процессе канцерогенеза можно различить три стадии: первая стадия проявляется в превращении нормальных клеток в латентные опухолевые клетки; во второй стадии эти клетки при воздействии канцерогена или кокканцерогена превращаются в опухолевые клетки. В третьей стадии из доброкачественной опухоли развивается опухоль злокачественная.

По данным К. Линзера (1959) патологические изменения могут развиваться в собственном слое кожи и могут послужить исходной точкой в развитии ракового процесса.

По мнению К. Тирша (K. Thiersch, 1865), рак кожи возникает тогда, когда соединительная ткань теряет сопротивляемость и способность к регуляции роста клеток. Следовательно, изменение равновесия между стромой и паренхимой, по мнению Тирша, является важным предрасполагающим фактором в процессе малигнизации.

Х. Рибберт (1904) придает существенное значение соединительной ткани при развитии рака. Хроническая воспалительная реакция соединительной ткани может быть причиной усиления роста эпителия. Ирритационная акантома может со временем превратиться в раковую опухоль. Кроме того, Х. Рибберт установил, что иногда воспалительное разрастание соединительной ткани, а также скопления эпителиальных клеток могут послужить причиной нарушения регуляции.

И. Мальтони (C. Maltoni) и Ф. Зайдела (F. Zaidela, 1962) изучали характер и значение изменений субэпителиальной соединительной ткани на ранних стадиях (предшествующих началу роста опухолей кожи) развития рака кожи, вызванного химическими веществами. Изменения субэпителиальной соединительной ткани заключались в постепенном замещении волокнистой соединительной ткани незрелой соединительной тканью типа молодой грануляционной (сходной с эмбриональной соединительной тканью), которая отличалась лишь слабой способностью строить волокнистые структуры. Степень этих изменений соответствовала степени канцерогенного воздействия и чувствительности данного вида животного. Наиболее важными в гистогенезе

являются повреждение сосудов и изменение мукополисахаридов основного вещества.

Ю. М. Васильев (1962) показал, что характер местной среды (микросреды) имеет первостепенное значение для жизнедеятельности клеточных элементов любой ткани, определяя возможность и направление дифференцировки и пролиферации этих клеток. Микросреда характеризуется высоким содержанием пораженных и недифференцированных клеток.

Рост опухолевых клеток в очаге асептического воспаления идет значительно быстрее, чем в нормальных тканях, что, по-видимому, объясняется локальным действием стимулирующих рост веществ, образуемых пораженными и недифференцированными клетками. Этот феномен локальной стимуляции опухолевого роста в очагах травмы и регенерации может играть важную роль в процессах коканцерогенеза, инвазионного роста и метастазирования опухолевых клеток.

Микросреда, характеризующаяся наряду с высоким содержанием поврежденных клеток, присутствием факторов, подавляющих способность клеток к репаративной пролиферации создается, например, в ткани, в которой накапливаются канцерогенные вещества. Даже малые дозы канцерогенных углеводородов угнетают пролиферацию фибробластов в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Канцерогенные аминокислоты тормозят репаративную регенерацию печени. Процессы репаративной пролиферации, по-видимому, тормозятся также в коллагенизированной соединительной ткани, на что указывают результаты опытов с введением пластинок из полимеров под кожу крысам. В тканях могут накапливаться клетки с измененной реактивностью. Такие клетки менее чувствительны к рост-тормозящему действию канцерогенных веществ и более интенсивно реагируют на действие стимулирующих рост агентов. Накопление таких клеток, возможно, является первым этапом прогрессии опухоли.

Воспалительные явления и бластомотозные изменения кожи подопытных животных, вызванные воздействием различных сланцевых масел, описывают многие авторы: А. Лейч (1922 и 1924), Ц. Ц. Туорт и Х. Р. Инг (1928), Ц. Ц. Туорт и И. М. Туорт (1930), Л. Ф. Ларионов, Н. Г. Соболева и Л. М. Шабад (1934), Н. Г. Соболева (1936), Л. Ф. Ларионов (1947), П. А. Боговский (1953), Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер, Л. А. Кальяс (1954) и др.

До настоящего времени нет еще данных о связи между воспалительными и дистрофическими изменениями, вызванными сланцевыми маслами, и развитием опухолевого процесса; основное внимание большинства авторов обращено на выяснение канцерогенности отдельных фракций масел.

Данные литературы о значении воспалительных явлений в развитии опухолевого процесса являются противоречивыми;

опыты проводились в различных условиях и поэтому сопоставление их результатов невозможно.

Экспериментальное исследование этого вопроса может иметь как теоретическое, так и практическое значение; в особенности для профилактики преканцероза и рака кожи.

Кроме сланцевых масел в развитии бластоматозных изменений могут иметь значение также и различные коканцерогенные и потенцирующие раздражители. На основании наших клинических наблюдений, у работающих со сланцевыми маслами сравнительно часто встречаются микротравмы кожи и незначительные ее ожоги в области загрязнения.

Действие травмы вместе с высокомолекулярными углеводородными соединениями изучали В. Хюпер и П. Рондони (P. Rondoni, 1936), которые нашли, что каутеризация способствует развитию опухоли. Б. Д. Пуллингер обнаружил, что раны на коже у мышей в некоторой степени способствуют развитию опухолей. Х. Т. Деелман (H. T. Deelmann, 1924), Б. Д. Пуллингер (B. D. Pullinger, 1940) установили, что порезы кожи после смазывания их канцерогенными веществами способствуют развитию опухолей.

Действие ожога на образование опухолей описывает И. Лауридсен (J. Lauridsen) и Х. Э. Эггерс (H. E. Eggers, 1943). В противоположность этим авторам, по данным С. Холдина (S. Choldin, 1930), А. Бруншвинга (A. Brunschwing и др., 1937) и М. Ю. А. де Линнери (M. J. A. des Ligneris, 1940) ожоговая травма не способствует развитию опухолей.

Данные Б. Готфрида (B. Gotfried) и Н. Моломата (N. Molomat, 1962) о влиянии повторного поражения кожи на образование и дальнейшее развитие экспериментальных опухолей (первоначальные опыты проводились на мышах с трансплантацией опухоли тремя различными методами) показали, что такая травма сокращала латентный период опухолевого трансплантата и ускоряла рост опухоли. Для более тщательного изучения развития опухолей для индукции новообразований применялся химический канцероген — 3, 4, 9, 10-дибензпирен (ДБП). Мышам линии С₅₇ под кожу вводили ДБП в дозах, вызывающих опухоли, и одновременно наносили им кожные раны или делали лапаротомию. У мышей, подвергавшимся этим хирургическим воздействиям, особенно при большой травме (лапаротомия), опухоли возникали быстрее, чем у контрольных. Эти данные показывают, что хирургическая травма оказывает коканцерогенное действие, усиливая канцерогенный эффект ДБП. Следует также отметить аналогичное влияние указанных воздействий на стадию предрака. Аудиогенное напряжение, как и электрический шок, тормозит регенерацию всех клеточных элементов при заживлении ран и ведет к задержке и обострению химически индуцированного воспаления. Установлено, что аудиогенное напряжение удлиняет

латентный период индукции канцерогенеза метилхолантреном, отдавая тем самым гибель мышей с опухолями, тогда как рост трансплантатов меланомы у мышей оно ускоряет; электрический шок удлиняет латентный период развития опухолей и рост опухолей у мышей различных линий, а также их изологичных трансплантатов.

В доступной нам литературе отсутствуют данные о значении коканцерогена (ожоговой травмы и др.) на развитие опухолей, индуцированных сланцевыми маслами, за исключением данных о наших экспериментах на кроликах (1957). Особое внимание при этом мы уделяли выяснению значения ранних воспалительных и воспалительно-дистрофических изменений в бластомогенезе, что может играть роль в профилактике преканцерозных состояний и рака кожи.

В настоящее время большинство авторов придерживается мнения о том, что успешное разрешение проблемы опухолей зависит от результатов изучения этиологических факторов и патогенеза опухолей.

До настоящего времени в литературе отсутствует единогласие в вопросах этиологии и патогенеза опухолей, а проведенных исследований еще недостаточно для того, чтобы сделать окончательные выводы и обобщения.

Фактический научный материал настоящего времени позволяет утверждать, что причины возникновения опухолевого процесса могут быть различными (химические, физические и биологические). Все опухоли у человека и животных вызываются определенными факторами; в одних случаях эти факторы вызывают развитие опухолей непосредственно, в других — при воздействии на организм экзогенных причин.

В последние годы, на основании систематических экспериментальных исследований, было установлено бластомогенное действие таких химических веществ, которые были до сих пор неизвестны (металлы, полимеры, простые алифатические соединения и т. д.).

Сравнительно меньше изучено бластомогенное действие физических и вирусных факторов.

В последнее время обращается большое внимание не только на изучение канцерогенных факторов, но и на значение коканцерогенных веществ в канцерогенезе. При этом в литературе отсутствует единое мнение как о самом понятии коканцерогена, так и о его характере. По данным Э. Бойланда (E. Boilard, 1960) коканцероген является фактором, который сам не вызывает опухоли, но повышает действие канцерогенного фактора.

Л. М. Шабад (1960) предлагает называть коканцерогеном фактор, который потенцирует специфическое действие. Ф. И. Ц. Роз (1960) показал, что значительное количество 3,4-бензпирена, которое в отдельности недостаточно для того, чтобы вызвать

опухоль, оказывает так называемое инициальное действие, при последующем же действии фракции фенола развивается опухоль (опыты на белых мышах со смолой табака). По данным этого автора фенол оказывает коканцерогенное действие.

А. Граффи (1960), говоря о проблеме канцерогенеза, ставит вопрос: «Что при этом имеется специфического?» Он высказывает мнение, что чисто канцерогенное действие есть не что иное, как возникновение повышенной пролиферации эпителиальной ткани кожи в течение длительного времени с достаточно большим числом регенерирующих клеток. Коканцерогенное влияние оказывает также повторное действие различных химических соединений. По мнению автора, чистые коканцерогены встречаются редко (вещества, которые вызывают только пролиферацию). Большая часть коканцерогенов может в результате длительного действия и у очень чувствительных животных оказаться слабыми канцерогенами. Л. Зильбер (1960) обращает внимание на данные экспериментальных исследований, которые свидетельствуют о том, что некоторые канцерогенные факторы и канцерогенные вещества могут активировать латентные вирусы, имеющиеся у этих животных. Поэтому при проведении подобных исследований следует учитывать и этот непосредственный фактор.

Л. М. Шабад (1960) предлагает называть канцерогеном только такое вещество, которое вызывает экспериментальный рак в 100% и является опасным для человека. Автор присоединяется к мнению А. Граффи о том, что между коканцерогеном и канцерогеном нет принципиальной разницы. В обоих случаях наблюдается пролиферация ткани. Поэтому необоснованно пользоваться терминами «initiating» и «promoting», которые широко используются в специальной литературе.

Дальнейшее выявление этиологических факторов и максимальное уменьшение контакта населения с канцерогенными веществами имеет существенное значение с точки зрения профилактики опухолевого процесса (Л. М. Шабад и др.).

Часть авторов (И. В. Давыдовский, 1960 и др.) считает, что одно определение экзогенных канцерогенных раздражителей и максимальная защита от контакта с ними, еще не разрешает проблемы злокачественных опухолей. Э. Бойланд (1960) находит, что до настоящего времени нет единой общепризнанной теории о развитии опухолей, Большая часть канцерогенных веществ вызывает целый ряд биологических изменений, и нет возможности сказать, какое именно из этих изменений непосредственно связано с образованием рака. Исследованиями последних лет было установлено много новых канцерогенных веществ, по своему химическому составу похожих на соединения, которых и раньше считали канцерогенными. Поэтому маловероятно, что существует один универсальный механизм, способствующий развитию опухолей.

Разрешение проблемы опухолей по данным Н. Н. Петрова, Л. Е. Кавецкой, П. А. Соловьева и других заключается в разностороннем изучении патогенеза опухолевого процесса, в выяснении как микроскопического, так и субмикроскопического морфогенеза опухолей, в изучении биохимических изменений при опухолевом процессе (включая гисто- и цитохимические изменения) на месте образования опухоли и вне его, в выяснении иннервации опухолей и изучении вопросов иммунологии.

Для более правильного понимания вопросов патогенеза опухолей, в том числе и опухолей кожи, необходимо исходить из тех же принципиальных позиций советской патофизиологии, как и при выяснении других патологических процессов. В общем известно, что каждый патологический процесс возникает в результате действия какого-либо повреждающего фактора на организм и реакции последнего на это раздражение. Исходя из этого принципа Н. Н. Петров (1945) определяет рак и все другие опухоли как дистрофическо-пролиферативную реакцию организма на различные экзогенные и эндогенные факторы, которые вызывают изменения в обмене веществ клеток и тканей. Значение изменений клеток и тканей в этиологии и патогенезе опухолей подтверждается также зарубежными авторами (С. Б. Вольбах, S. B. Wolbach, 1937; П. Рондони, P. Rondoni, 1946 и др.).

Воздействие канцерогенного фактора проявляется в первую очередь в нарушении обмена веществ тканей и в альтеративных явлениях, которые наступают в виде реакции организма. Эти изменения проявляются прежде всего в нарушении белкового обмена ткани, которое вызывается бластомогенными раздражителями. В этом отношении представляют интерес наблюдения А. К. Белоусовой (1956), установившей, что спухолевые клетки способны синтезировать дезоксирибонуклеиновую кислоту при низких концентрациях субстрата, тогда как в нормальных клетках такая реакция совершенно исключена. Подобные изменения обмена нуклеиновых веществ можно отметить уже значительно раньше, еще до наступления структурных изменений. Это явление можно рассматривать как первую реакцию клеток на вредное действие канцерогенного фактора.

Вторым нарушением обмена веществ в бластоматозной ткани является расстройство обмена углеводов. О. Варбургу (O. Warburg, 1924) удалось выработать метод определения дыхания ткани и гликолиза. На основании результатов исследования автор пришел к выводу, что опухолевый процесс характеризуют понижение уровня дыхания и повышение уровня гликолиза. Советские авторы Р. Е. Кавецкий (1931) и И. М. Нейман (1935) выяснили, что повышение гликолиза является характерным не только для опухолевой ткани, но встречается и в других тканях организма, пораженного опухолью. Приведенные данные указывают на то, что при возникновении опухолевого процесса

имеют значение не только местные биохимические изменения, но и общая реакция организма на действие повреждающего фактора.

Биохимические исследования последнего времени доказывают, что канцерогенные раздражители вступают в непосредственный контакт с тканевыми белками и наиболее часто соединяются с сульфгидрильными группами аминокислот.

Вначале происходят лишь количественные изменения, но при длительном воздействии канцерогенного раздражителя могут наступить и качественные сдвиги обмена веществ в тканях, что в свою очередь может содействовать возникновению новых опухолевых клеток. Р. Е. Кавецкий уже в 1937 году писал, что в канцерогенезе можно различить два связанных между собой процесса: 1) местный процесс образования зачатка опухоли; 2) общие изменения организма, которые создают предпосылку для перехода первичного опухолевого зачатка в настоящую опухолевую болезнь, включая и метастаз.

Р. Е. Кавецкий (1962) пишет, что воздействие опухоли на организм и ответная реакция организма весьма разнообразны, но все же схематично можно выяснить следующие пути взаимодействия: иммунологический, нервно-эндокринный и взаимодействие через обмен веществ.

Под влиянием канцерогенного агента, а в дальнейшем продуктов обмена опухолевой клетки наступают изменения обмена веществ во всем организме, которые первоначально носят компенсаторный характер, но в дальнейшем могут играть роль в создании раковой диспозиции (например, алкалоз, дисоксидация, нарушения стероидного равновесия).

Ввиду наличия в опухолевой клетке специфического антигена в организме носителя опухоли наблюдается, хотя и трудно выявляемое, образование антител. Однако, реакция на опухоль проявляется не столько в образовании антител, сколько в неспецифических гуморальных и клеточных реакциях, в которые вовлекается вся система соединительной ткани (РЭС, мезенхима). Эти реакции проявляются в виде клеточной пролиферации, инфильтрации, главным образом со стороны лимфоидных элементов и гистиоцитов, а также в изменении канцеролитических свойств тканевой жидкости и сыворотки крови, антигиалуронидазной активности и т. д. Определение функционального состояния всей системы соединительной ткани показывает, что в начале развития опухоли и в случае ее рассасывания активность соединительной ткани повышается, а при прогрессивном развитии опухолевого процесса резко угнетается.

Так как у человека и высших животных каждое раздражение воспринимается прежде всего рецепторами нервной системы, то естественно предположить, что в ответ на раздражение, вызы-

ваемое канцерогенными факторами и продуктами обмена и распада опухоли, возникают нервно-рефлекторные реакции.

При учете тесной связи между центральной нервной системой и эндокринными железами, осуществляемой через гипоталамус и гипофиз, становятся понятными пути вовлечения эндокринных желез.

Возникшая опухоль в свою очередь оказывает влияние на эндокринные железы, вызывая в них как морфологические, так и функциональные нарушения. В частности, установлены изменения функции коры надпочечников в различных стадиях развития опухоли, что говорит о действии канцерогенных факторов и продуктов обмена опухоли как своеобразных стрессоров. Изменения же в системе гипофиз-кора надпочечников могут в свою очередь оказывать влияние на реактивность соединительной ткани.

В настоящее время большинство авторов признает двухфазное развитие опухолей. В пользу этого говорит большой фактический материал, который показывает, что возникновение опухолевого процесса основано на изменениях в обмене веществ тканей, вызванных канцерогенными раздражителями. Это позволяет предположить, что при возникновении и развитии опухолевого процесса имеют значение регуляторные механизмы организма и, в первую очередь, неврогенные и гормональные.

По мнению авторов, при исследовании причин возникновения и развития опухолевого процесса необходимо учитывать нейротрофику и нейродистрофию. В литературе приводится ряд фактов и наблюдений, которые говорят в пользу того, что возникновение и развитие опухолевого процесса обуславливается расстройствами трофической иннервации. Сюда относится широко известный факт о возникновении раковых очагов в тех областях, где имеются ясно выраженные расстройства нейротрофики, что подтверждается наблюдениями многих врачей и клиницистов.

В этом отношении особенное значение имеет ряд экспериментальных исследований, основу которым положили ученики И. П. Павлова — М. К. Петрова (1946) и другие своими классическими работами. М. К. Петрова (1946), А. К. Воскресенская (1948), Е. П. Нестерова-Кожевникова (1953), Е. И. Самунджан (1954), Е. Ф. Мелихова (1956) и др., на основании проведенных ими экспериментальных исследований, подтверждают, что при возникновении и развитии как спонтанных, так и индуцированных опухолей значение имеет нейротравма, так как возникновение опухолей чаще отмечалось у животных с травмированными нервами.

А. Л. Малюгина, А. И. Миронова, В. К. Федоров и Л. М. Шабан (1954) исследовали роль типологических особенностей высшей нервной деятельности при возникновении и развитии опухолевого процесса и пришли к заключению, что животные с боль-

шей подвижностью нервных процессов оказались к бластоому более резистентными, чем подопытные животные с инертной высшей нервной деятельностью, которые были более чувствительными к канцерогенным раздражителям.

Из опытов С. И. Лебединской и А. А. Соловьева (1951, 1955) на белых крысах видно, что более резистентными к индуцированным опухолям оказались подопытные животные с более сильной нервной системой. У животных со слабой нервной системой развитие опухолевого процесса протекало быстрее и обширнее, чем у животных с более сильной нервной системой. Приведенные результаты исследований подтверждают и опыты Н. М. Туркевич в 1955 и 1956 гг.

С. И. Лебединская и А. А. Соловьев (1955) проводили исследование с помощью условных рефлексов и показали, что после нанесения канцерогенного раздражителя на кожу животного развиваются расстройства условных рефлексов, которые сравнительно скоро проходят и вновь появляются за 2—2½ месяца до возникновения опухолей и приобретают более устойчивый характер. Эти изменения проявляются в медленном ослаблении условных рефлексов, иногда до полного их исчезновения. Особенно важное значение имеет следующее наблюдение: расстройство условных рефлексов проявляется уже задолго до возникновения опухолей и у тех животных, у которых эти явления отсутствуют, опухолевый процесс не развивается.

Такие двухфазные расстройства условных рефлексов при развитии опухолевого процесса подтверждают и электрофизиологические исследования Л. М. Латманизовой (1956) с помощью электроэнцефалографии, аккомодометрии, хронаксиметрии и др.

В предопухолевой, т. е. пребластоматозной стадии у животных отмечалось повышение возбудимости и общей реактивности, которые могут переходить в снижение возбудимости.

И. В. Скородумова (1962) показала, что все опухоли, в том числе и человеческие, характеризуются четкой схемой иннервации и наличием в них довольно сложных окончаний чувствительного типа. Усиление малигнизации при той же самой схеме иннервации сопровождается явлениями раздражения нервных волокон и упрощением воспринимающего рецепторного аппарата за счет редукции и уменьшения числа разветвлений нервного волокна.

Динамика функциональных изменений нервной системы в пребластоматозной стадии и динамика морфологических изменений в очагах формирующейся опухоли, которые описывает И. П. Терещенко (1960), позволяют сделать вывод, что различные стадии пребластоматозного состояния находятся в определенной зависимости от динамики функциональных изменений нервной системы. Иначе говоря, эти исследования показывают,

что изменения общей реактивности организма и патологические изменения в очаге формирующейся опухоли и ее пребластоматозной стадии находятся в прямой зависимости от функционального состояния нервной системы.

Связь опухолевого процесса с функциональным состоянием нервной системы проявляется также при воздействии медикаментов на основные нервные процессы у подопытных животных, в особенности при хирургическом повреждении отдельных частей нервной системы.

В 1925 году, уже после первых наблюдений действия невротомии на развитие опухолевого процесса, И. П. Павлов писал: «Предполагаем, что у нас имеется раковая опухоль, развившаяся по какой-то неизвестной причине. При этом стойкий раздражитель дает рефлекс периферическим тормозящим нервам, вследствие чего тот повреждающий раздражитель продолжает повреждать ткани. Поэтому перерезка нервов (трофических), нарушая и повреждая дугу рефлекса, может дать благоприятный эффект и хирургия должна принять это в учет» (Врач. газ. № 3, стр. 35, 1925 г.). Другими словами, И. П. Павлов высказал мысль о возможности существования патологических рефлексов, которые получают начало от опухолевого очага и ускоряют рост опухоли. Исход патологических рефлексов из опухолевого очага подтверждают современные экспериментальные исследования, проведенные учениками А. Д. Сперанского С. И. Лебединской, И. П. Терещенко и др.

Это подтверждается и изменениями в метастазах и их локализации, которые проявляются в связи с перерезкой различных нервов. Это значит, что нейтрорефлекторные механизмы принимают участие в процессе метастазирования.

Участие нейтрорефлекторных механизмов и нейротрофики в канцерогенезе подтверждает и анализ исследований опухолей и иннервации окружающих их тканей. Морфологические изменения (в частности, дистрофические) отмечаются не только на месте опухолевого процесса и в окружающих его тканях, но в нервной системе в соответствующих клеточных элементах интрамуральных ганглиев. В. Ридер (1937) и Е. У. Беляев (1946) описывают эти явления в симпатических узлах и в других областях вегетативной нервной системы, А. Г. Хазанов (1937), Д. Д. Иванов (1955) — в элементах нервной системы вдоль нейрорефлекторных путей, включая спинной мозг и головной мозг (В. Ф. Латков, 1938; Н. И. Каландадзе, 1955; И. А. Авдеева, 1955 и др.). К. Д. Эристави, Л. К. Шарашидзе, Г. Е. Георгадзе и Р. В. Булусашвили (1962) установили, что действие химических канцерогенов (диметилбензантрацен, мстилхолантрен) на животных (мыши, закавказские) проявляется в виде местных и общих изменений. Местные изменения развиваются двухстадийно.

В первой стадии (латентный период) происходит обратимая деполимеризация цитоплазматических рибонуклеопротеидов и связывание канцерогена со свободными сульфгидрильными группами белков; явления клеточной гиперплазии в этой стадии обусловлены замедлением процессов клеточного деления.

Вторая стадия (возникновение истинных опухолей) характеризуется нарушением рибодезоксирибонуклеопротеидных соотношений и образованием определенной генерации клеток, проявляющих склонность к инфильтрирующему росту.

Общие явления также носят в основном двухстадийный характер. В первую очередь это проявляется в изменениях центральной и периферической нервной системы. В первой стадии наблюдается деструкция предсуществующих периферических нервных образований в области действия канцерогена и дистрофия некоторой части нейронов центральной нервной системы.

Вторая стадия характеризуется восстановлением структуры нейронов центральной нервной системы и созданием новых неполноценных иннервационных механизмов на периферии: истинные опухолевые разрастания (рак и саркома мышей, закавказских хомяков и сусликов) содержат собственную, вновь возникшую иннервацию, находящуюся в интимной связи с опухолевой паренхимой.

Местные и общие изменения взаимосвязаны и взаимообусловлены. Процессы химической индукции опухолей, в особенности первая стадия этой индукции, в известной мере поддаются общему регулирующему влиянию организма.

Эти данные подтверждают значение регулирующего действия нервной системы в защитной реакции организма, проявляющейся в виде клеточных и гуморальных изменений, а также значение нарушения регуляции в процессе развития опухоли.

Приведенные данные литературы и опубликованные в последнее время результаты исследований академика Р. Е. Кавецкого и его сотрудников (1958, 1962) подтверждают, что при возникновении опухолевого процесса имеет значение не только непосредственное воздействие канцерогенного раздражителя на клетки и ткани, но и нарушение деятельности нервных механизмов, регулирующих функцию тканей, в особенности функцию соединительной ткани.

В настоящее время в литературе накопилось множество фактов, подтверждающих наличие гормональной регуляции при развитии опухолевого процесса. На это указывают, кроме экспериментальных исследований, также и многочисленные клинические наблюдения, в результате чего для лечения, например, аденомы простаты в настоящее время уже с успехом пользуются гормональными препаратами.

Кроме нейрогенных и гормональных механизмов регуляции, играющих роль при возникновении и развитии опухолевого процесса, некоторое значение имеют также и иммунологические контрольные механизмы и взаимодействие клеток, которые нуждаются в дальнейших исследованиях с точки зрения дальнейшего изучения патогенеза опухолевого процесса.

Из вышеизложенного следует, что до настоящего времени в литературе нет единого мнения ни по вопросам этиологии опухолей, ни по патогенезу их. Результаты исследований настоящего времени нельзя считать достаточными для окончательных выводов и обобщений.

По мнению Н. Н. Петрова, Р. Е. Кавецкого, А. А. Соловьева и др. проблема опухолей могла бы быть разрешена разносторонними исследованиями патогенеза опухолевого процесса в следующих направлениях:

- 1) микроскопическое и субмикроскопическое изучение морфогенеза опухолей;
- 2) исследование биохимии опухолевого процесса (вместе с гисто- и цитохимическими изменениями) как на месте опухолей, так и вне его;
- 3) разрешение вопросов иннервации опухолей и связанных с ними иммунологических процессов.

II. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

I. Методика исследования и общая характеристика исследуемых

Клиническое исследование было проведено у двух основных групп людей. В первую группу вошли рабочие, которые имели соприкосновение со сланцевыми маслами на производстве. Вторая группа состояла из той категории населения, которая не имела непосредственного соприкосновения со сланцевыми маслами в повседневной работе.

К первой группе относились рабочие сланцевых предприятий Эстонской ССР, сланцеперерабатывающего комбината им. В. И. Ленина и сланцехимического комбината Кивиули; особое внимание уделялось определению изменений кожи у рабочих, занятых процессом переработки сланцевых масел.

Поражение кожи у лиц, не имевших прямого соприкосновения со сланцевыми маслами, определялось: у механизаторов Тартуской машинотракторной станции и Тартуского тракторного ремонтного завода и учеников Тартуской школы механизаторов сельского хозяйства (№№ 3 и 4).

Санитарно-гигиеническое состояние указанных производств и предприятий изучалось по схеме 1:

Схема 1.

1. Наименование учреждения, организации, предприятия.
2. Основные цехи и общее описание производства.
3. Состав рабочих и служащих (число, пол, возраст).
4. Режим труда (количество смен, перерывы в работе).
5. Описание мастерских (рабочих мест).
6. Санитарное состояние производства.
7. Охрана труда и техника безопасности.
8. Организация медицинской помощи.

Санитарное описание отдельных цехов проводилось по схеме 2:

Схема 2.

1. Название цеха.
2. Число рабочих по полу и возрасту.
3. Режим труда.
4. Тип постройки.
5. Описание мастерских.
6. Краткое описание производства.
7. Основные температурные условия цеха.
8. Вентиляция.
9. Специальные установки пыле- и газоуловителей.
10. Освещение.
11. Средства техбезопасности.
12. Описание санитарного состояния цеха.

Санитарную характеристику устанавливали по отдельным профессиям по схеме 3:

Схема 3.

1. Наименование профессии.
2. Наименование цеха.
3. Подробное описание производства.
4. Выяснение причин возникновения профзаболеваний (масла, пыль, вредные газы, сырость мастерских, ультрафиолетовое излучение, шум, вибрация).
5. Положение тела рабочих во время работы.
6. Частота движений.
7. Соприкосновение со сланцевыми продуктами.
8. Какие части тела подвергаются действию сланцевых масел.
9. Длительность действия сланцевых масел.
10. Прочие факторы, вредные для здоровья.
11. Какие имеются предохранительные средства?

В контрольной группе исследовались лица, которые по анамнестическим данным и по характеру профессии не соприкасались со сланцевыми маслами (студенты, медицинские работники и др.).

Клинические исследования поражений кожи у рабочих

При клинических исследованиях рабочих мы стремились выяснить, в какой мере наличие кожных поражений находится в зависимости от производства (в том числе и от соприкосновения со сланцевыми маслами).

При распознавании профессиональных дерматозов учитывались анамнестические данные, клиническая картина и результаты проведенных кожных тестов.

В анамнезе больных указывалось: с какими именно продуктами рабочий имел контакт на производстве, какими мерами защиты он пользовался, какое влияние на ход болезни оказывает выключение из производственного процесса (освобождение от работы, перемена места работы, отпуск и т. д.), с какими продуктами, способствующими развитию профессионального заболевания кожи, рабочий имеет контакт вне производства, чем болел раньше (в частности, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, крапивницей, фокальными инфекциями).

При осмотре кожи у рабочих особое внимание обращалось на локализацию очагов поражения (наличие очагов, главным образом на тех частях тела, которые могут соприкасаться со сланцевыми маслами). Учитывалось также и общее состояние организма, для чего проводилось необходимое клинико-лабораторное исследование больных. При распознавании профессионального дерматоза учитывались также результаты специфических и неспецифических кожных тестов, и проводилось определение сланцевых масел в коже больных, с использованием при осмотре методов люминесценции.

а) Кожные тесты при помощи сланцевых масел.

Эпикутантные капельные кожные тесты у всех рабочих со всеми фракциями сланцевых масел (легкой, средней и тяжелой) делались на сгибательной стороне правого предплечья по методу Н. С. Ведрова — А. П. Долгова (в нашей модификации).

Для проведения эпикутантных кожных тестов со сланцевыми маслами был изготовлен специальный инструмент. На одну сторону закрывающейся металлической коробки помещены 6 дисков из плотного материала диаметром 1 см, на расстоянии 2,5 см друг от друга. Такие дискообразные выпуклости находятся в непосредственном контакте с другой стороной коробки, которая разделена на 6 одинаковых частей; дно их устроено в виде подушек для печати, которые пропитываются исследуемыми фракциями сланцевых масел. При проведении теста верхнюю часть коробки удаляют и этим производят давление на кожу сгибательной стороны левого предплечья исследуемого, на которой остаются покрытые маслом круглые следы одинаковой величины.

Кожные тесты проводят с неразбавленными сланцевыми маслами, за исключением сланцевого бензина, который разбавляют (1:2) растительным маслом с целью предупреждения улетучивания бензина; контрольная же проба проводится при помощи индифферентного растительного масла.

Кожные тесты делались рабочим перед началом работы, а после окончания ее (через 7 часов) сланцевые масла удалялись с кожи промыванием теплой водой с мылом.

Результаты кожного теста оценивались спустя 24 часа, причем кожная реакция отмечалась следующим образом:

- (отрицательная),
- ± (сомнительная — только умеренное покраснение),
- ++ (слабо положительная — эритема с папулой),
- +++ (положительная — образование пузыря),
- ++++ (резко положительная — с некрозом).

С диагностической целью мы пользовались также и неспецифическими кожными тестами. Проводилось определение реакции кожи на механическое и электрическое раздражение, дозированная дермография, электропроводимость кожи, хронаксия рецепторов кожи, а кроме того делалась электротермометрия.

б) Дозированная дермография

Для определения дермографизма мы пользовались дермографом, который с этой же целью применялся Х. Т. Вахтером и Н. А. Шамардиной в 1957 году. Этот дермограф нами был получен в виде укомплектованного аппарата С. Сладковича, предназначенного для криотерапии (с целью получения равномерного давления). После образования равномерного давления на коже груди, при стабильном давлении в 300 г/см², изучался латентный период дермографизма, окраска, интенсивность и длительность его. При разработке стандарта учитывались данные литературы и результаты проведенных нами исследований в контрольной группе людей. Латентный период в этой группе колебался от 3 до 20 секунд; развивавшаяся полоса красного дермографизма средней или сильной интенсивности держалась от 1/2 минуты до 60 минут.

По данным И. И. Русецкого (1958) латентный период красного дермографизма колеблется от 5 до 15 секунд, сама полоса дермографизма удерживается от 1/2 минуты до 1—2 часов.

в) Реакция на электрическое раздражение

аа) Определение электропроводимости кожи. Для определения электропроводимости кожи мы пользовались электрометром, изготовленным в учебной мастерской Тартуского государственного университета. Измерения проводились по методу С. К. Розенталя (1937). Индифферентный электрод с подложенным под него куском марли, смоченной в водопроводной воде, фиксировался на средней линии груди. Активный электрод

(стеклянная трубка размером 5 мм, в которую помещали платиновую проволоку) смачивался в 1% растворе едкого натрия и фиксировался на месте измерения (обычно на местах, которые сравнительно часто соприкасаются с маслами). Измерение производилось в течение 5 минут, причем при включении тока (с напряжением 5—7 в) положение стрелки регистрировалось каждую минуту в миллиамперах. Для устранения возможных колебаний тока в сети использовался стабилизатор, что обеспечивало напряжение тока в 220 в в течение проведения опыта. Результаты изображались графически, причем на вертикальной линии отмечалась электропроводимость кожи, на горизонтальной — время измерения с минутными промежутками. Измерения электропроводимости кожи делались симметрично — на обеих половинах тела.

По данным С. К. Розенталя (1937) электропроводимость кожи под действием 1% раствора едкого натрия у здоровых лиц почти не изменяется, тогда как у больных экземой и псориазом электропроводимость кожи увеличивается уже через 5 минут на 20—25 миллиамперов. Аналогичные результаты отмечают Н. Т. Турсунов (1957), И. Л. Белахов и С. М. Кабанчик (1939), которые констатировали, что электропроводимость кожи находится в тесной связи с функциональным состоянием вегетативной нервной системы. Л. П. Нурманд (1961) отмечает увеличение электропроводимости кожи у больных с гиперфункцией щитовидной железы — при тиреотоксикозе.

бб) **Электротермометрия.** Для измерения температуры кожи мы пользовались отечественным универсальным электротермометром ВТУ-М (892—58). При помощи этого аппарата можно проводить исследование динамики изменений температуры кожи в разных частях тела и в нескольких пунктах. Мы производили электротермометрию у рабочих симметрично на обеих сторонах тела. Для получения сравнительных данных такие же измерения делались у лиц контрольной группы (которые не имели соприкосновения со сланцевыми маслами).

Согласно данным И. И. Русецкого (1950), при комнатной температуре (19°—20°) отмечалась более высокая температура кожи: на животе 34,5—35,2°, на груди — 34,0—34,8°, а на конечностях была установлена более низкая температура, причем наблюдается известная закономерность понижения температуры по дистальному направлению конечностей (так называемая дистальная гипотермия).

вв) **Хронаксиметрические измерения.** Для хронаксиметрических измерений мы пользовались импульс-электронным стимулятором типа ИСЭ-01, модели 1956 г., представляющим собою универсальный электродиагностический аппарат, которым можно пользоваться при физиологических исследованиях у человека и животных. Наряду с другими исследованиями,

аппарат позволяет определять сенсорную, моторную, оптическую и вестибулярную хронаксию у здоровых и больных лиц. Импульс-электронным стимулятором мы производили определение хронаксии рецепторов кожи без дифференциации ощущения. Методика исследования несложна и дает возможность проводить повторные исследования без повреждения кожи. Индифферентный электрод (50 см²) с положенным под него куском марли, смоченным в водопроводной воде, фиксируется на коже средней части груди. Активный электрод смачивали в физиологическом растворе поваренной соли и устанавливали на исследуемое место кожи. При проявлении индукции возбуждения записывали показатели реобазы с соответствующей шкалы.

Для измерения сенсорной хронаксии регуляторы тока оставлялись в том положении, при котором определяется значение на шкале реобазы. Затем включатель вида работы ставили на режим «однократный импульс», что автоматически обеспечивает удвоение силы тока. Ручка для точной регуляции длительности импульса ставится в положение «I», а показатель длительности импульса ставится в положение 0,01 м/сек. Показатель длительности импульса увеличивают до такой величины м/сек, при которой исследуемый ощущает впервые импульс. Измерение показателей реобазы и сенсорной хронаксии производится на сгибаемой поверхности рук.

По данным А. А. Бабковой (1954) сенсорная хронаксия кожи у здоровых людей колеблется в пределах от 0,05 до 0,6 м/сек, в среднем 0,24 м/сек, а у больных различными дерматозами пределы ее значительно меняются. На физиологических основах хронасиметрических измерений более подробно останавливается А. А. Марков (1935), а на основе сенсорной хронаксии — Л. И. Хут (L. I. Hut, 1936).

г) Применение флуоресцентного метода исследования

Кожа является весьма удобным объектом для люминесцентных исследований, которые позволяют выявлять то, что при обычном исследовании остается невидимым.

С целью проверки практической ценности люминесцентного метода в диагностике профдерматозов у рабочих сланцевыми продуктами, мы проводили обследование кожи при помощи портативного аппарата ЛЮМ-1, а также обычной портативной кварцевой лампой с горелкой ПРК-4 с фильтром из увиолевого стекла. Рабочих осматривали в темной комнате.

2. Кожные изменения у рабочих сланцеперерабатывающего комбината им. В. И. Ленина (в Кохтгла-Ярве)

а) Санитарно-гигиеническая и санитарно-техническая характеристика комбината им. В. И. Ленина

Основные цехи: цех камерной печи, газо-генераторной станции, туннельной печи, химический цех, компрессорный цех, маслосклад.

Состав рабочих и служащих, которые подвергались исследованию, представлены в таблице 3.

Таблица 3
Возраст и пол рабочих

Возраст (лет)	Мужчин		Женщин		Итого	
	Число	%	Число	%	Число	%
До 20	6	1,3	2	0,5	8	1,8
21 — 30	64	14,3	54	12,1	118	26,4
31 — 40	125	28,0	89	19,9	214	47,9
41 — 50	35	7,8	38	8,5	73	16,3
51 — 60	21	4,7	11	2,5	32	7,2
61 — 70	1	0,2	1	0,2	2	0,4
	252	56,3	195	43,7	447	100,0

Из таблицы 3 видно, что наиболее многочисленными оказались группы рабочих в возрасте от 31 до 40 лет и от 21 до 30 лет.

В основных цехах рабочий день равен 8 часам, смен 4.

Описание рабочих помещений: цех камерной печи, химический цех (частично), цехи переработки масла — открытые; газо-генераторные станции и компрессорный цех — закрытые.

Санитарное состояние по общепринятым показателям удовлетворительное. Вредными для здоровья факторами являются загрязнение кожи сланцевыми маслами и сажей, резкие колебания температуры и газы. Степень контакта кожи работающих со сланцевыми маслами по отдельным цехам комбината характеризует таблица 4.

Таблица 4
Степень контакта кожи работающих со сланцевыми маслами

Степень интенсивности контакта	Число рабочих	Цех камерной печи		Цех туннель- ной печи		Генератор- ный цех	
		число	%	Число	%	Число	%
0	117	70	26,6	47	30,5	0	—
I	102	67	25,5	26	16,9	9	30,0
II	118	62	23,6	48	31,2	8	26,7
III	110	64	24,3	33	21,4	13	43,3
Итого:	447	263	100,0	154	100,0	30	100,0

Из таблицы 4 видно, что у подавляющего большинства рабочих в процессе труда имеет место загрязнение кожи сланцевыми

маслами, причем более диспонируемыми оказываются открытые части тела, особенно руки.

Из средств охраны труда имеются следующие.

На территории комбината работает здравпункт. К отдельным цехам прикреплены медицинские сестры.

I. Интенсивность загрязнения кожи классифицируется следующим образом:

- I. Слабое загрязнение — частицы масла обнаруживаются только при исследовании методом люминесценции.
- II. Среднее загрязнение — видимое загрязнение на кистях рук и на предплечьях лишь вокруг пор кожи (черные пятна на коже).
- III. Сильное загрязнение — кожа на кистях рук и предплечьях загрязнена одинаково.

Санитарно-гигиеническая характеристика комбината им. В. И. Ленина

Цех камерной печи. Краткое описание производственного процесса: сланец направляется на внутренних грузовых вагончиках в загрузочный отдел, где он высушивается при температуре $100-120^{\circ}\text{C}$. Затем сланец опускается в камерную печь, где температура повышается на $270-300^{\circ}\text{C}$; причем начинает разлагаться органическое вещество (выделяются газ и пары масла). При температуре $350-380^{\circ}\text{C}$ происходит процесс битуминизации. Сланец становится мягче и выделяются пары тяжелых масел. При температуре $400-500^{\circ}$ происходит процесс полукоксования сланца, причем выделяется много паров масла и мало газов. При $650-900^{\circ}\text{C}$ происходит процесс коксования и выделяются газы. После этого процесса следует зона остывания (с водой).

Продукция цеха: газ для хозяйственного использования, который направляется в Таллин и масло камерной печи, которое используется как в виде сырого масла, так и при производстве химических продуктов.

Состав воздуха в цехе находится в зависимости от условий внешней среды.

Вентиляция — естественная.

Специальные установки для удаления пыли и газов: для уменьшения пыли кокс удаляют из печей в сыром виде. Аспираторами пользуются при погрузке сланца и при работах с шамотным кирпичом.

Освещение — дневное и искусственное.

Средства техники безопасности: организована противогазовая защита, имеется вентиляция, применяются перчатки и защитные передники.

Описание санитарного состояния цеха: санитарное состояние цеха удовлетворительное. В качестве средств, очищающих кожу: в душевой имеется теплая вода и мыло для мытья. Специальных защитно-очищающих средств в виде мази и пасты не имеется. Чистка одежды централизованным порядком не организована. При буфете и столовой имеются умывальники для мытья рук. Наименование профессий: начальник цеха и 4 помощника, старший оператор, оператор и помощник, электрики, слесари, шамотные рабочие, уборщики, погрузчики, мотористы.

Имеется возможность трудовых повреждений (масла, пыль, вредные газы, сырость, ультрафиолетовое излучение, шум, вибрация): масла камерной печи, газы, сланцевая пыль, резкие колебания температуры, свет, возникающий при высокой температуре.

Имеется контакт со сланцевыми продуктами. Чаще всего при работе загрязняются: руки, лицо, реже другие части тела.

Длительность загрязнения — 8 часов.

Другие факторы, вредные для здоровья — газ, зола и пыль.

Какие применяются защитные средства: спецодежда, перчатки, защитные очки, противогазы, мытье теплой водой и мылом в душевых.

Рабочие получают бесплатно $\frac{1}{2}$ литра молока ежедневно.

Генераторный цех. Режим работы: 4 смены (3 работают попеременно, 1 в резерве). Тип постройки: каменная, закрытая.

Описание рабочих помещений: в четырехэтажном здании размещены генераторы, в которых осуществляется перегонка сланца.

Сланец направляется по ленте в генераторы, где происходит перегонка сланца при температуре 500°C . В результате перегонки выделяются две фракции сланцевого масла — тяжелая и средняя фракция и генераторный газ.

Основные метеорологические условия в цехе: зимой температура в помещениях в среднем 15°C , летом $25\text{—}30^{\circ}\text{C}$.

Вентиляция: для проветривания открываются окна.

Специальные установки против пыли и газов имеются.

Освещение соответствует предъявляемым требованиям.

Мероприятия по технике безопасности применяются.

Санитарное состояние удовлетворительное.

Профессии: операторы, мотористы, слесари, электрики, экономисты, погрузчики, уборщики.

Трудовой процесс: участие в производстве генераторных масел. Возможности причинения производственного вреда: масла, пыль, вредные газы, шум, вибрация.

Вредными факторами являются сланцевые масла, газы, зола и пыль.

Контакт со сланцевыми продуктами: главным фактором, повреждающим здоровье, является сланцевое масло.

Чаще загрязняются руки, сравнительно реже другие части тела. Длительность загрязнения — 8 рабочих часов ежедневно. Использование защитных средств: спецодежда и мытье рук теплой водой и мылом.

Другие факторы, повреждающие здоровье: газы, зола, пыль.

Рабочие обслуживаются территориальным цеховым санитарным пунктом.

Цех туннельной печи. Туннельная печь разделяется шиберами на 20 камер, где происходит перегонка сланца в вагонетках при помощи горячих газов.

Перегонка размельченного сланца совершается при 400—500 °С. Продукты перегонки направляются в конденсационные трубы, где при понижении температуры продукты перегонки переходят из газообразного в жидкое состояние. В результате перегонки получается масло туннельной печи (тяжелая, средняя и легкая фракция).

Основные метеорологические условия в цехе: температура в цехе зависит от метеорологических условий и режима работы печей.

Цех туннельной печи оборудован только частично соответствующей вентиляционной установкой.

Специальные установки против пыли и газов имеются.

В цехе пользуются искусственным освещением и дневным светом.

Цех оснащен основными средствами техники безопасности.

Санитарно-гигиеническая характеристика цеха туннельной печи по отдельным профессиям.

При цехе туннельной печи работают погрузчики, операторы-кочегары, их помощники, рабочие конденсационного отдела, слесари, электрики, гончары.

Подробный перечень трудового процесса: погрузка сланца в вагонетки, отопление туннельной печи, перемещение вагонеток, разгрузка вагонеток от остатков перегонки, работа в конденсационном отделе.

В данном цехе вредное влияние в процессе работы могут оказывать сланцевые масла, газы и пыль, а, кроме того, наблюдаются случаи механической травмы и термического повреждения кожи.

Рабочие в процессе производства чаще имеют контакт со сланцевыми маслами. Сравнительно часто загрязняется кожа сланцевыми маслами. Время контакта кожи со сланцевыми маслами — в течение 8-часового рабочего дня.

Из других вредных факторов в ходе производства чаще отмечается газ, реже зола и пыль.

В качестве защитных средств имеется спецодежда (комбинезоны и перчатки). Мази для защиты кожи до настоящего исследования не применялись. После окончания работы практикуется мытье теплой водой и мылом.

Вышеупомянутые вредные факторы наблюдаются также и в цехе обработки масел. Поэтому более подробная санитарно-гигиеническая характеристика этого цеха не представлена.

б) Клинические данные о наличии поражения кожи у рабочих комбината им. В. И. Ленина

Более подробный обзор наличия поражений кожи у рабочих комбината им. В. И. Ленина представлен в таблице 5.

Таблица 5

Частота профессиональных и непрофессиональных поражений кожи

Наименование цеха	Число обследованных	Без поражения кожи		С поражением кожи				Итого с поражением кожи	
				непрофессиональные		профессиональные			
		число	%	число	%	число	%	число	%
Камерной печи	263	243	92,4	7	2,7	13	4,9	20	7,6
Генераторный	154	111	72,0	11	7,1	32	20,9	43	28,0
Туннельной печи	30	22	73,3	3	10,0	5	16,7	8	26,7
	447	376	84,1	21	4,7	50	11,2	71	15,9

Как видно из приведенной таблицы, случаи поражения кожи чаще встречаются у рабочих генераторного цеха, а также у рабочих цеха туннельной печи.

Клинические данные о наличии поражения кожи у рабочих в цехах комбината приведены в таблице 6:

Из воспалительных заболеваний кожи у рабочих комбината чаще всего наблюдались дерматит, эпидермит и фолликулит, которые почти без исключения были связаны с трудовым процессом. Сравнительно реже отмечались инфекционно-воспалительные поражения кожи (эпидермофития).

Наше внимание привлекает то, что при исследовании функционального состояния кожи у рабочих не было обнаружено аллергических поражений кожи. Из воспалительно-дистрофических заболеваний кожи наблюдались: эритематоз, псориаз, обычный угорь, красный плоский лишай и др.

Из дистрофических кожных изменений в отдельных случаях были найдены расстройства пигментации и диффузный гиперкератоз.

Таблица 6

Профессиональные и непрофессиональные дерматозы в цехах комбината

Характер заболевания	Зарегистрировано поражений по цехам						Итого	
	Камерной печи		Генератор- ный		Туннельной печи			
	Число	%	Число	%	Число	%		
I. Воспалительные банальные дерматозы								
1. Фолликулит	2	(0,8)	1	(0,6)	1	(3,3)	4	(0,9)
2. Дерматит	2	(0,8)	13	(8,4)	1	(3,3)	16	(3,6)
3. Микротравма	4	(1,5)	7	(4,5)	1	(3,3)	12	(2,7)
4. Эпидермофития	3	(1,1)	3	(1,9)	1	(3,3)	7	(1,6)
5. Ожог	1	(0,4)	—	—	1	(3,3)	2	(0,4)
Всего:	12	(4,6)	24	(15,6)	5	(16,7)	41	(9,3)
II. Аллергические дерматозы								
1. Экземодермит	—	—	—	—	—	—	—	—
2. Экзема	—	—	—	—	—	—	—	—
3. Крапивница	—	—	1	(0,6)	1	(3,3)	2	(0,4)
4. Невродермит	—	—	1	(0,6)	1	(3,3)	2	(0,4)
5. Фотосенсибилизация	1	(0,4)	1	(0,6)	—	—	2	(0,4)
Всего	1	(0,4)	3	(1,9)	2	(6,7)	6	(1,3)
III. Воспалительно-дистрофические дерматозы								
1. Обычный угорь	1	(0,4)	—	—	—	—	1	(0,2)
2. Маслянокомедоны	2	(0,8)	—	—	—	—	2	(0,4)
3. Эритематозы	2	(0,8)	—	—	—	—	2	(0,4)
4. Псориаз	1	(0,4)	1	(0,6)	—	—	2	(0,4)
5. Опоясывающий лишай	—	—	1	(0,6)	—	—	1	(0,2)
6. Красный плоский лишай	—	—	1	(0,6)	—	—	1	(0,2)
Всего	6	(2,4)	3	(1,9)	—	—	9	(2,0)
IV. Дистрофические дерматозы								
1. Расстройство пигментации	1	(0,4)	—	—	—	—	1	(0,2)
2. Волосатость	—	—	—	—	1	(3,3)	1	(0,2)
Всего	1	(0,4)	—	—	1	(3,3)	2	(0,4)
V. Дистрофическо-пролиферативные дерматозы								
1. Веррукозные образования	3	(1,1)	3	(1,9)	—	—	6	(1,3)
2. Отграниченный гиперкератоз	2	(0,8)	8	(5,2)	—	—	10	(2,2)
Всего	5	(1,9)	11	(7,1)	—	—	16	(2,2)
Итого:	25	(9,5)	41	(26,6)	8	(2,7)	74	(16,5)

У рабочих комбината Кохтла-Ярве нами не было обнаружено ни одного случая рака кожи или ясно выраженного пре-канцерозного состояния, но отграниченный гиперкератоз.

Более подробные данные о кожных заболеваниях в связи с трудовым процессом представлены в таблице 7.

Установленные нами поражения кожи в связи с профессией можно разделить на воспалительные, дистрофические и дистрофическо-пролиферативные.

Из воспалительных заболеваний кожи на первом месте был дерматит (истории болезни 6, 40, 56, 91, 95, 171 и др.), затем масляные комедоны и фолликулит, вызванный сланцевыми маслами (истории болезни 49, 95, 161, 164, и др.).

Таблица 7

Поражения кожи в цехах комбината им. В. И. Ленина

Характер заболевания	Число по цехам						Итого	
	Камерной печи		Генератор- ный		Туннельной печи			
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
I. Воспалительные ортоэргические								
1. Дерматит	2	(0,8)	13	(8,4)	1	(3,3)	16	(3,6)
2. Фолликулит	4	(1,5)	1	(0,6)	1	(3,3)	6	(1,3)
3. Микротравма	4	(1,5)	7	(4,5)	1	(3,3)	12	(2,7)
4. Ожог	1	(0,4)	—	—	1	(3,3)	2	(0,4)
Всего:	II	(4,2)	21	(13,6)	4	(13,3)	36	(8,1)
II. Аллергические								
1. Экземодермит	—	—	—	—	—	—	—	—
2. Экзема	—	—	—	—	—	—	—	—
3. Фотосенсиби- лизация	—	—	1	(0,6)	—	—	1	(0,2)
Всего:	—	—	1	(0,6)	—	—	1	(0,2)
III. Дистрофические								
1. Расстройства пигментации	1	(0,4)	—	—	—	—	1	(0,2)
2. Волосатость	—	—	—	—	1	(3,3)	1	(0,2)
Всего:	—	(0,4)	—	—	1	(3,3)	2	(0,4)
IV. Дистрофическо-пролиферативные (бластоматозные)								
1. Отграниченные гиперкератозы	2	(0,8)	8	(5,2)	—	—	10	(2,2)
2. Веррукозные образования	—	—	2	(1,3)	—	—	2	(0,4)
Всего:	2	(0,8)	10	(6,4)	—	—	12	(2,7)
Итого:	14	(5,3)	32	(20,9)	5	(16,7)	51	(11,4)

Изменения кожи вследствие соприкосновения со сланцевыми маслами отмечались чаще в виде дерматита на коже рук — всего у 16 рабочих. У 14 рабочих из них это проявлялось в виде поверхностного дерматита и выражалось незначительной сухостью кожи с шелушением ее, а у 2 рабочих дерматит протекал в виде эритематозного, папулезного воспаления, сопровождавшегося с шелушением кожи в области рук, без морфологических изменений на других местах кожи. Фолликулиты, причиной возникновения которых являлись сланцевые масла, были отмечены у 6 рабочих. Чаще всего фолликулиты встречались у операторов из цеха камерной печи.

Из аллергических профессиональных поражений была отмечена фотосенсибилизация у рабочего генераторного цеха.

Расстройства пигментации кожи, связанные с профессией были найдены у двух рабочих.

Дистрофическо-пролиферативные изменения кожи, зависящие от производственного процесса, были найдены у 12 рабочих. Чаще в этих случаях наблюдались отграниченные гиперкератозы на сгибаемых поверхностях рук, причиной которых могли быть сланцевые масла. Кератозы отмечались чаще у операторов из генераторного цеха. Только у 2 рабочих были найдены веррукозные образования (из генераторного цеха).

в) Неспецифические изменения функционального состояния кожи

Дермографизм. При исследовании дермографизма у рабочих в Кохтла-Ярве (комбината им. В. И. Ленина) выяснилась сле-

Таблица 8

Красный дермографизм в связи с возрастом

Возрастные группы (лет)	Число обследованных	Латентный период дермографизма в секундах					Интенсивность дермографизма			
		1—5	6—10	11—15	16—20	21—25	Средняя	Слабая	Средняя	Сильная
До 20	8	1	6	1	—	—	8,0 ±0,94	—	6	2
21—30	118	28	68	17	5	—	8,0 ±0,35	20	85	13
31—40	215	49	130	32	3	—	7,8 ±0,25	29	153	33
41—50	69	14	45	10	—	—	7,8 ±0,36	12	46	11
51—60	35	9	17	8	1	—	8,1 ±0,66	8	21	6
61—70	2	1	1	—	—	—	5,5 ±2,5	—	1	1
Итого:	447	102	267	68	9	1	7,6 ±0,17	69	312	66

дующая закономерность: при более коротком латентном периоде отмечается интенсивный красный дермографизм и, наоборот, при более длительном латентном периоде интенсивность дермографизма понижается.

Изменения дермографизма в связи с возрастом, трудовым стажем и клинической картиной поражений кожи у рабочих комбината им. В. И. Ленина отражены в таблицах 8, 9, 10.

Из таблицы 8 выясняется, что существенных изменений латентного периода и интенсивности дермографизма у рабочих в зависимости от возраста не наблюдалось.

Таблица 9

Изменения красного дермографизма в связи с трудовым стажем

Трудовой стаж (лет)	Число обследованных	Латентный период в секундах					Средняя	Интенсивность		
		1—5	6—10	11—15	16—20	21—25		Слабая	Средняя	Сильная
До 1	13	1	10	2	—	—	8,4 $\pm 1,17$	3	9	1
1—2	25	5	15	5	—	—	7,2 $\pm 0,66$	9	15	1
3—4	21	4	14	2	1	—	8,0 $\pm 0,78$	3	15	3
5—9	144	27	84	29	4	—	8,4 $\pm 0,30$	22	104	17
10—15	180	48	108	23	1	—	7,4 $\pm 0,25$	25	128	27
16—20	39	9	23	4	2	1	8,3 $\pm 0,73$	5	23	11
21 и больше	25	9	13	5	1	—	8,2 $\pm 0,79$	6	17	2
Итого:	447	100	267	70	9	1	7,5 $\pm 0,10$	73	312	62

Данные таблицы 9 свидетельствуют о том, что колебания латентного периода и интенсивности дермографизма в связи с увеличением трудового стажа рабочих являются незначительными.

Из таблицы 10 выясняется, что существенных изменений латентного периода и интенсивности дермографизма в зависимости от дерматозов не наблюдается.

Электрическая проводимость кожи. Определение электрической проводимости кожи было проведено у всех исследованных рабочих комбината Кохтла-Ярве. Результаты исследований электрической проводимости кожи у рабочих по отдельным цехам рассматриваются в таблице 11.

Таблица 10

Изменения красного дермографизма в зависимости от дерматозов

Изменения кожи	Число обследо- ванных	Латентный период в се- кундах					Сред- няя	Интенсивность		
		1—5	6—10	11—15	16—20	21—25		Сла- бая	Сред- няя	Силь- ная
1. Про- фессио- наль- ные	50	10	33	5	2	—	8,1 ±49	12	26	12
2. Не- про- фессио- нальн.	21	4	16	1	—	—	7,3 ±0,52	1	16	4
3. Без изме- ний кожи	376	89	215	65	6	1	7,9 ±0,18	56	272	48
Итого:	447	103	264	71	8	1	7,8 ±0,16	69	314	64

Таблица 11

Электропроводимость кожи у рабочих разных цехов комбината
им. В. И. Ленина

Электропро- водимость кожи в М/А	Общее коли- чество об- следованных	Количество рабочих		
		Цеха туннель- ной печи	Генератор- ного цеха	Цеха камер- ной печи
1—10	202	12	47	143
11—20	174	13	67	94
21—30	53	4	26	23
31—40	5	—	4	1
41—50	6	1	4	1
51 и больше	7	—	6	1
Итого:	447	30	154	263
В среднем:	13,9 ±0,46	13,3 ±1,67	16,5 ±1,09	10,8 ±0,46

Показатели электрической проводимости кожи в связи с возрастом приведены в таблице 12.

Изменения электрической проводимости кожи в связи с трудовым стажем отражены в таблице 13.

Таблица 12

Электропроводимость в связи с возрастными изменениями

Возрастные группы (лет)	Число обследованных	Электропроводимость кожи в М/А						Средняя
		1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51 и больше	
До 20	7	1	6	—	—	—	5	13,6 ±1,43
21—30	117	54	46	15	—	2	1	12,2 ±0,65
31—40	216	98	87	23	1	2	—	12,8 ±0,68
41—50	72	31	23	12	2	3	—	14,7 ±1,36
51—60	33	18	10	3	2	—	—	9,8 ±1,58
61—70	2	—	1	1	—	—	—	20,0 ±5,0
Итого:	447	202	173	54	5	7	6	13,9

Из вышеприведенного следует, что возрастные изменения не оказывают существенного влияния на электрическую проводимость кожи.

Таблица 13

Электрическая проводимость кожи в связи с трудовым стажем рабочих

Электрическая проводимость кожи в М/А	Число обследованных	Трудовой стаж в годах					
		1—2	3—4	5—9	10—15	16—20	21 и больше
1—10	202	16	10	56	92	13	15
11—20	173	19	6	64	60	19	5
21—30	54	3	3	18	23	4	3
31—40	5	—	1	3	—	—	1
41—50	7	1	—	2	2	2	—
51 и больше	6	—	1	1	2	2	—
Итого:	447	39	21	144	179	40	24
В среднем М/А		12,4 ±1,31	14,5 ±2,74	13,5 ±0,76	27,0 ±3,0	15,0 ±1,97	4,2

Из таблицы 13 видно, что в зависимости от трудового стажа рабочих электропроводимость кожи особенно не меняется. Повышение электропроводимости отмечается лишь в той группе рабочих, трудовой стаж которых был равен 10—15 годам.

Электрическая проводимость кожи в связи со степенью контакта рабочих со сланцевыми маслами отражена в таблице 14.

Таблица 14

Электрическая проводимость кожи в связи со степенью контакта рабочих со сланцевыми маслами

Степень контакта	Число обследованных	Электрическая проводимость кожи в М/А						
		1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51 и больше	Средняя
0	117	52	38	19	3	0	5	14,4 ±1,09
I	102	43	46	10	—	2	1	12,7 ±0,89
II	118	51	50	13	1	3	—	12,7 ±0,80
III	110	56	39	12	1	2	—	11,7 ±0,88
Итого:	447	202	173	54	5	7	6	13,9 ±0,46

Из таблицы 14 видно, что закономерности между степенью загрязнения кожи и величиной электрической проводимости не имеется. Сравнительно высокие показатели электрической проводимости кожи наблюдаются у лиц, которые не имеют непосредственного контакта со сланцевыми маслами. Возможно, что продукты переработки сланца могут оказать действие на организм не только через кожу, но и через слизистые оболочки. Кроме того, на электрическую проводимость кожи могут влиять и различные бытовые условия.

Интерес представляют изменения электрической проводимости кожи в зависимости от профессии рабочих. Эти изменения представлены в таблице 15.

Таблица 15

Изменения показателей электрической проводимости кожи в зависимости от профессии рабочих

Профессия	Число обследованных	Электрическая проводимость кожи в М/А						
		1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51 и больше	Средняя
Рабочий (оператор, погрузчик, машинист и др.)	432	194	167	53	5	7	6	13,5 ±0,47
Инженерно-технические работники (инженер, мастер бригадир)	15	8	6	1	—	—	—	10,3 ±1,60

Из таблицы 15 видно, что сравнительно умеренное повышение электрической проводимости кожи наблюдается у лиц, которые чаще всего имеют непосредственный контакт со сланцевыми маслами (операторы, мотористы, механики и др.). В единичных случаях отмечаются сравнительно высокие показатели электрической проводимости кожи у рабочих других специальностей. Привлекает внимание то, что низкие показатели электрической проводимости кожи наблюдаются у рабочих, которые не имеют непосредственного контакта со сланцевыми маслами (начальник цеха, мастер и др.). Вышеприведенное подтверждается тем, что контакт со сланцевыми продуктами может оказать сенсибилизирующее действие на организм (неспецифическая сенсибилизация).

Таблица 16

Изменения электропроводимости кожи в зависимости от дерматозов

Изменения кожи	Число обследо- ванных	Электропроводимость кожи в М/А						
		1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51 и больше	Средняя
1. Профессио- нальные	49	14	25	8	1	1	—	14,8 ±1,22
2. Непрофес- сиональные	23	8	9	3	1	1	1	16,7 ±2,79
3. Без измене- ний кожи	375	180	140	42	3	5	5	12,3 ±0,49
Итого:	447	202	174	53	5	7	6	13,9 ±0,47

Таблица 16 отражает закономерное повышение электрической проводимости кожи у рабочих, страдающих различными кожными заболеваниями (в том числе и профессиональными).

В таблице 17 указаны изменения электрической проводимости в зависимости от клинических форм кожных поражений.

Из таблицы 17 видно, что умеренное повышение электрической проводимости кожи отмечается у больных дерматитом, крапивницей и при ожоге кожи. В случае дерматита изменения электрической проводимости кожи наблюдаются не только на месте очага, но и вне его. Повышение электрической проводимости отмечалось также в единичных случаях кератоза. Из-за немногочисленности случаев заболеваний кожи обобщающих выводов сделать нельзя.

Таблица 17.

Изменения электропроводимости кожи в связи с клиническими формами кожных поражений

Характер поражения кожи	Число обследованных	Электропроводимость кожи в М/А					
		1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	Средняя
1. Микротравма	7	2	4	—	—	1	16,4 ±6,62
2. Дерматит	1	—	1	—	—	—	15,0
3. Ожог	2	—	—	2	—	—	25,0
4. Фолликулит	5	3	1	1	—	—	11,0 ±4,00
5. Расстройство пигментации	1	—	1	—	—	—	15,0
6. Отграниченный гиперкератоз	2	1	1	—	—	—	10,0 ±5,00
7. Эпидермофития	4	2	2	—	—	—	10,0 ±7,07
8. Обыкновенный угорь	1	1	—	—	—	—	5,0
9. Эритематоз	2	1	1	—	—	—	10,0 ±7,07
10. Псориаз	1	—	1	—	—	—	15,0
11. Крапивница	1	1	—	—	—	—	20,0
12. Гнездная плешивость	1	—	—	1	—	—	15,0
13. Невродермит	1	—	—	1	—	—	25,0
Итого:	29	11	13	4	—	1	

Таблица 18

Температура кожи у рабочих по отдельным цехам

Температура кожи	Число обследованных	Число рабочих		
		В цехе камерной печи	В генераторном цехе	В цехе туннельной печи
20—25° С	10	10	—	—
26—30° С	210	101	79	30
31—35° С	75	—	75	—
В среднем:		около 27°	около 35°	около 28°
Итого:	295	III	154	30
Симметрия	177	47	105	25
Асимметрия	118	64	49	5
Итого:	295	III	154	30

Электротермометрические измерения кожи и хронаксиметрические данные.

Электротермометрические измерения кожи проводились у 285 исследуемых рабочих комбината им. В. И. Ленина (см. таблица 18).

Из таблицы 18 выясняется, что у рабочих, имевших контакт со сланцевыми продуктами, отмечались колебания температуры кожи. Высокие показатели имели рабочие генераторного цеха, где работа протекает при более высокой температуре. Сравнительно более низкие показатели были у рабочих цеха камерной печи. Асимметрия температуры кожи наблюдалась чаще также у рабочих цеха камерной печи.

При хронаксиметрических измерениях у рабочих закономерных изменений выявлено не было. Показатели сенсорной хронаксии у рабочих без поражений кожи колебались от 0,04 до 0,5 м/сек, а у рабочих с поражениями от 0,04 до 0,9 м/сек.

г) Значение люминесцентного метода исследования для ранней диагностики профессиональных поражений кожи.

Флуороскопические исследования (визуальные наблюдения при люминесцентном исследовании) проводились у 447 рабочих комбината им. В. И. Ленина. Для получения сравнительных данных флуороскопические исследования были проведены у учеников Тартуской сельскохозяйственной школы и у больных, которые находились на лечении в стационаре Тартуского городского кожно-венерологического диспансера. При флуороскопических исследованиях кожи рабочих была использована переносная кварцевая лампа со светофильтром УФС-3. Для флуороскопического исследования сланцевых масел под микроскопом был использован отечественный флуоресцент-микроскоп МУФ-3М со светофильтром УФС-3 и ФС-1.

Результаты наших исследований подтверждают, что у лиц, не имевших контакта с флуоресцирующими веществами, при флуоресценции отдельных участков кожи, отмечаются индивидуальные особенности, на что указывают также и результаты исследования А. Гладкова (1958) и других. Сильную флуоресценцию давали обычно ногти на руках и волосы на голове, причем флуоресценция волос зависела от их пигментации (белокurые волосы имели синеватый или слегка желтоватый оттенок, седые голубоватый, а темные волосы флуоресценции вообще не давали). На гладкой коже сгибательной поверхности пальцев и ладони наблюдалась флуоресценция средней степени. Слабая голубоватая флуоресценция наблюдалась и на других участках гладкой кожи, причем и здесь отмечались индивидуальные различия в оттенках флуоресценции.

По данным некоторых авторов флуоресценция кожи зависит от толщины рогового слоя кожи у исследуемых, от возраста и

содержания воды в роговом слое, а по результатам других авторов также от состава липоидов кожи. Беловатый оттенок флуоресценции дает роговой слой, а синеватый оттенок обуславливает соединительная ткань кожи.

Наши исследования показали, что сланцевые масла могут давать при ультрафиолетовом свете, особенно при применении различных светофильтров, окраску различных оттенков, что является важным при определении масел на коже. При этом выявилась следующая закономерность: тяжелые фракции сланцевых масел давали более темную, а средние и легкие фракции более светлую окраску. При флуороскопировании сланцевых масел под микроскопом сначала определяли окраску отдельных фракций масел при дневном свете, при ультрафиолетовом излучении, а также при ультрафиолетовом излучении через светофильтры УФС-3 и ФС-1 (так называемая первичная флуоресценция). Аналогично проводилось также определение вторичной флуоресценции (флуоресценция масел одновременно с флуоресценцией кожи).

Подробные данные о флуоресценции сланцевых масел при использовании различных светофильтров представлены ниже.

Флуороскопическое исследование при помощи фильтра ФС-1-2 является целесообразным методом определения сланцевых масел на коже (интенсивность загрязнения), так как разница оттенков окраски при этом является более контрастной.

Исследование флуоресценции кожи у рабочих позволяет определять даже и незначительное загрязнение кожи, особенно кожи рук, сланцевыми маслами в процессе работы. Относительно реже наблюдается загрязнение маслами кожи лица и еще других частей тела.

Более интенсивное загрязнение кожи сланцевыми маслами встречается у рабочих цеха туннельной печи и генераторного цеха. У этих же рабочих сравнительно часто отмечались также профессиональные поражения кожи, причиной которых были сланцевые масла.

Итак, можно констатировать, что профессиональные кожные поражения были у 4,9% рабочих камерной печи, у 20,9% рабочих генераторного цеха и у 16,7% рабочих цеха туннельной печи.

При флуороскопическом исследовании голубоватая флуоресценция наблюдалась при дерматите на разгибательной поверхности рук.

Весьма характерной оказалась флуороскопическая картина в одном случае рагадоформенного дерматита, при котором на голубоватом флуоресцирующем фоне были видны ветвистые коричневые полосы (вследствие скопления масла в трещинах кожи), вследствие чего морфология эпидермита становится более ясной.

Очаги эритематозного профессионального дерматита на руках оказались при флуороскопировании в общем темными на шелушащейся поверхности; корочки флуоресцировали более интенсивно.

Характерными оказались при флуороскопии и очаги масляного фолликулита. При этом, на нормально флуоресцирующем фоне кожи обнаруживались темноватые очаги круглой формы с точкообразными просветлениями в центре, обусловленными фолликулярным гиперкератозом, который наблюдался при масляном фолликулите.

При флуороскопии хорошо были видны точкообразные светящиеся очаги на разгибательных поверхностях рук в случае *melanodermatitis toxica* (водитель экскаватора из сланцевого бассейна находился на лечении в стационаре Тартуского кожно-венерологического диспансера). При подозрении на *melanodermatitis toxica* проводились регулярные исследования мочи с целью выявления фотосенсибилизации.

При травматическом дерматите обычно обнаруживалась интенсивная беловатая флуоресценция на пораженных участках кожи; флуороскопическое исследование давало возможность определять даже самые незначительные поражения кожи.

Из дистрофических изменений кожи привлекают внимание расстройства пигментации кожи.

Пигмент кожи не флуоресцирует и поэтому при флуороскопии пигментированные участки кожи резко отличаются от окружающей здоровой кожи своей интенсивно темной окраской.

Флуороскопическое исследование имеет диагностическое значение и в случаях отграниченного гиперкератоза. Эти очаги кератоза обычно дают интенсивную беловатую флуоресценцию.

В ряде случаев нам удалось обнаружить отграниченный профессиональный кератоз только при помощи флуороскопического исследования.

Флуоресценция при профессиональных кератозах была значительно сильнее, чем при веррукозных образованиях.

Ни у одного из исследуемых нами рабочих не удалось обнаружить профессиональный рак кожи.

По данным литературы при язвенном спиноцеллюлярном раке кожи наблюдается красноватая флуоресценция, которая не наблюдается в очагах базально-клеточного рака кожи. Это явление объясняется обильным содержанием рибонуклеиновой кислоты в малигнизированных клетках. Такое явление позволяет предположить, что в названных клетках происходит синтез рибонуклеиновой кислоты (Ф. Д. Берталанффи, F. D. Bertalanffy и др.).

При диагностике заболеваний кожи непрофессионального характера псориаза, себорройных изменений и эритематоза ценным является исследование при помощи люминесценции.

Флуоресценция свинцопрокатов

Название продукта	Соединено в ультрафиолетовом излучении				Без флюоресценции	С флюоресценцией				С флюоресценцией	
	Перв.	Втор.	Трет.	Четв.	Перв.	Втор.	Трет.	Четв.	Втор.	Перв.	Втор.
1. Каменный смол	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
2. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
3. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
4. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
5. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
6. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
7. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
8. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
9. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая
10. Глицерин	темно-бурая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая	коричневая

Перв. — первичная флуоресценция Втор. — вторичная флуоресценция

При случаях псориаза наблюдалась серебристая флуоресценция, при себорройной сыпи — темно-желтая до коричневой. При *Lupus erythematodes* отмечалась беловатая флуоресценция в области отверстий гиперкератозных фолликул; хорошо были видны также атрофия кожи и очаги пигментации в виде интенсивных темных пятен.

С дифференциально-диагностической точки зрения заслуживает внимания то, что также и медикаменты могут давать флуоресценцию различной окраски; с этим следует считаться при диагностике.

Из вышесказанного следует, что при помощи люминесцентного исследования можно:

1) Определять степень загрязнения кожи сланцевыми маслами, а также наличие на ней флуоресцирующих веществ.

2) Диагностировать невидимые при других способах исследования профессиональные изменения кожи и тем самым расширить возможности распознавания ее профессиональных поражений.

3) Кроме того, люминесцентное исследование можно использовать в качестве дифференциально-диагностического приема в ряде случаев при распознавании дерматозов.

Выводы

1. Результаты исследований на комбинате им. В. И. Ленина показывают, что рабочие в течение рабочего дня имеют контакт с поражающими сланцевыми маслами, маслом камерной печи, маслом туннельной печи и генераторными маслами тяжелой, средней и легкой фракций.

2. Кожные заболевания, связанные с трудовым процессом, наблюдались у 16,6% рабочих (с учетом микросимптоматики кожных поражений). Кожные поражения, связанные с профессией, чаще всего отмечались у рабочих генераторного цеха (20,8%).

3. Наиболее часто встречались кожные изменения с явлениями воспаления (дерматит и фолликулит). Сравнительно реже отмечались аллергические и дистрофические изменения.

У единичных рабочих в тех местах тела, которые подвергались влиянию сланцевых масел, образовались дистрофическо-пролиферативные (бластоматозные) изменения кожи (кератома и папиллома).

4. При люминесцентном анализе кожи были обнаружены некоторые невидимые при обычном исследовании изменения кожи (отграниченный гиперкератоз, дерматит и др.).

5. При исследовании функционального состояния кожи были обнаружены изменения реактивности кожи, изменения электрической проводимости, изменения показателя реобазы и хронаксии нейрорецепторного аппарата кожи и др.

3. Изменения кожи у рабочих сланцехимического комбината Кивиыли

а) Санитарно-гигиеническая и санитарно-техническая характеристика комбината Кивиыли

Основными цехами комбината Кивиыли являются цехи туннельных печей, генераторные и химические. Комбинат производит из сланца туннельные и генераторные масла, автобензин и фенолы. В меньшем количестве производятся дубильные вещества, клей ДФК-8 и кетоны.

Состав рабочих и служащих, которые подвергались обследованию, представлен в таблице 19.

Таблица 19

Возраст и пол обследованных рабочих

Возраст (лет)	Мужчин		Женщин		Итого	
	Число	%	Число	%	Число	%
До 20	3	0,9	2	0,5	5	1,4
21—30	49	14,1	36	10,4	85	24,5
31—40	57	16,7	68	19,4	125	36,1
41—50	40	11,6	54	15,5	94	27,1
51—60	18	5,2	15	4,3	33	9,5
61—70	4	1,1	1	0,3	5	1,4
Итого:	171	49,6	176	50,4	347	100,0

Из таблицы 19 видно, что на комбинате работает приблизительно одинаковое число мужчин и женщин, причем наиболее многочисленными оказались группы, в которых возраст рабочих был от 31 до 40 и от 41 до 50 лет.

Работа на комбинате ведется в четыре смены, из которых три участвуют в производственном процессе работы, а одна находится в резерве.

Факторами, оказывающими вредное влияние на здоровье, являются загрязнение кожи сланцевыми маслами и золой, газы и резкие колебания температуры. Во всех цехах отмечаются недостатки вентиляции.

Степень контакта рабочих со сланцевыми маслами в отдельных цехах комбината представлена в таблице 20.

Из таблицы 20 видно, что наиболее интенсивное загрязнение кожи сланцевыми маслами наблюдается в цехе туннельных печей, наименьшее — в химическом цехе. В качестве защитных средств на комбинате применяются предметы спецодежды (комбинезоны и перчатки).

Таблица 20

Интенсивность контакта кожи работающих со сланцевыми маслами

Степень интенсивности контакта	Число работающих	Цех туннельных печей		Генераторный цех		Химический цех	
		Число	%	Число	%	Число	%
0	61	32	15,1	16	16,7	13	33,3
I	59	28	13,2	22	22,9	9	23,1
II	136	81	38,2	43	44,8	12	30,8
III	91	71	33,5	15	15,6	5	12,8
Итого:	347	212	100,0	96	100,0	39	100,0

При чистке спецодежды имеются недостатки. Чистка производится нецентрализованно. Рабочие уносят одежду и моют ее в домашних условиях. Некоторые рабочие, особенно мужчины, на чистку спецодежды обращают мало внимания.

На производстве (на территории комбината) работает пункт здравоохранения. К отдельным цехам прикреплены медицинские сестры.

Санитарно-гигиеническая характеристика комбината Киви-ули по отдельным цехам:

Цех туннельной печи. Исследовались 212 рабочих цеха туннельных печей. Цех работает в четыре смены. В открытой каменной постройке находятся туннельные печи, которые разделяются металлическими заслонками на 20 камер, где происходит перегонка сланца.

Размельченный сланец направляется в металлических вагонетках в туннельную печь, где происходит перегонка сланца при температуре 400—500°. Далее продукты перегонки попадают в конденсационные трубы, где при понижении температуры происходит переход продуктов перегонки из газообразного состояния в жидкость. В результате перегонки в туннельной печи получаются три фракции масла — тяжелая, средняя и легкая. Первые две из них используются в качестве топлива, а последняя служит для производства газобензина.

За исключением диспетчерских помещений, температура на рабочих местах зависит от погоды и режима работы печей, колеблется в среднем в пределах от +10° до +25°. Цех туннельной печи имеет естественную и весьма упрощенную искусственную вентиляцию. Цехи освещаются искусственным и дневным светом. В части техники безопасности цех в основном снабжен всем необходимым.

Факторами, оказывающими вредное влияние на здоровье, являются сланцевые масла, пыль, зола, вредные газы, шум, высокая температура и ее резкие колебания.

Санитарно-гигиенические условия в отношении к рабочим различных профессий в цехе туннельной печи.

В цехе туннельной печи работают погрузчики и разгрузчики вагонеток, операторы-кочегары и операторы.

Трудовой процесс в цехе туннельной печи заключается в следующем: погрузка сланца в вагонетки, разгрузка вагонеток от остатков перегонки, нагрев туннельной печи, перемещение вагонеток, работа при конденсации. При этом вредное воздействие на организм могут оказывать сланцевые масла, пыль, различные газы и остатки перегонки сланца (смола и др.). Особенно загрязняются открытые части тела (руки, лицо). Длительность воздействия вредных факторов равна длительности рабочего дня — 8 часам. Из других вредных факторов следует упомянуть резкие колебания и повышения температуры.

В качестве предохранительного средства используются спецодежда — комбинезон и перчатки. Предохранительные мази не употребляются. Кожу моют теплой водой и мылом. Некоторые рабочие в качестве очищающего средства применяют бензин, что не соответствует требованиям гигиены.

Генераторный цех. Было обследовано 96 рабочих генераторного цеха.

В цехе работают четыре смены. В четырехэтажном каменном здании находятся генераторы, в которых производится перегонка сланца.

Кусковой камень по конвейеру подается в генератор, где перегонка сланца происходит при температуре 500°. В результате перегонки получают две фракции сланцевого масла: генераторное масло тяжелой фракции и генераторное масло средней фракции. Кроме того, при перегонке образуется газ, который используется как топливо туннельных печей.

Температура в помещениях цеха находится в зависимости от температуры воздуха вне помещения и погоды. Зимой средняя температура в помещениях равна +15°, летом колеблется от +25 до +30°. Вентиляторы в цехе отсутствуют, и помещения проветриваются через открытые окна. Специальных приспособлений для устранения пыли и вредных газов нет. Освещение — искусственное и естественное. В цехе применяются средства техники безопасности.

В генераторных цехах работают мотористы, операторы, машинисты, слесари, сварщики, аппаратчики, токари, шоферы и др.

В ходе работы возможно вредное воздействие генераторных масел и — в меньшей мере — сланцевой пыли и газов. В трудовом процессе контакт со сланцевыми маслами имеется. Сравнительно чаще подвергаются загрязнению лицо и руки. Длительность загрязнения — 7 часов.

Используется спецодежда — комбинезоны и перчатки.

Химический цех. Химический цех состоит из двух отделений: газобензинового цеха и цеха дефеноляции. Было обследовано 39 рабочих химического цеха.

Цех работает в три смены. Цех помещается в скрытом каменном здании. Оборудование очистки и осушки помещается в закрытых каменных помещениях. В газобензиновом цехе происходит очистка и осушка неочищенного бензина. Неочищенный бензин поступает из цеха туннельных печей. В газобензиновом цехе изготавливают автобензин и кукерзоль (средство для лакировки металлических конструкций). В цехе дефеноляции осуществляется извлечение фенолов, получение синтетических дубильных веществ, протрав, клеяДФК-8 и кетонов.

Температура помещения колеблется между +20 и +25° и в меньшей мере зависит от изменений внешней температуры. Специального оборудования для вентиляции не имеется, для проветривания открываются окна. Специальных приспособлений для устранения пыли и газов не имеется. Цех освещается как искусственным, так и дневным светом. Правила техники безопасности в цехе соблюдаются.

Факторами, оказывающими вредное влияние на здоровье рабочих в течение рабочего дня, являются газы, загрязнение кожи рук и лица бензином, фенолами, протравами, клеемДФК-8 и кетонами, а также формалином при производстве лака с аммиачной водой.

В химическом цехе работают операторы, технологи, электрики, слесари, инженеры-экономисты и др.

Из защитных средств применяется спецодежда — комбинезоны и перчатки. Специальных средств для очистки кожи нет, рабочие моются теплой водой и мылом.

б) Клинические данные о поражениях кожи у рабочих комбината Кивиили

Таблица 21

Частота профессиональных и непрофессиональных заболеваний кожи

Наименование цеха	Число обследованных	Количество рабочих с нормальной кожей		Количество рабочих с заболеваниями кожи				Итого с заболеваниями кожи	
				Непрофессиональные		Профессиональные			
		Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
Туннельной печи	212	156	73,6	27	12,7	29	13,7	56	26,4
Генераторный	96	70	73,0	13	13,5	13	13,5	26	27,0
Химический	39	27	69,2	4	10,3	8	20,5	12	30,8
Итого:	347	253	72,9	44	12,7	50	14,4	94	27,1

Данные о заболеваниях кожи у рабочих комбината Киви были представлены в таблице 21.

Как видно из таблицы 21, количество поражений кожи у рабочих двух первых цехов приблизительно одинаковое, а у рабочих химического цеха оно повышено.

Данные о характере поражений кожи приведены в таблице 22.

Таблица 22

Профессиональные и непрофессиональные дерматозы в цехе комбината

Наименование дерматоза	Количество случаев дерматоза						Итого	
	В цехе туннельной печи		В генераторном цехе		В химическом цехе			
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
1	2		3		4		5	
I. Воспалительные банальные дерматозы								
1. Фолликулит	2	(0,9)	1	(1,0)	—	—	3	(0,9)
2. Эпидермофития	3	(1,4)	2	(2,1)	—	—	5	(1,4)
3. Дерматит	7	(3,3)	1	(1,0)	5	(12,8)	13	(3,7)
4. Ожог II степени	4	(1,8)	1	(1,0)	—	—	5	(1,4)
5. Отрубевидный лишай	1	(0,5)	1	(1,0)	—	—	2	(0,6)
6. Микротравма	8	(3,8)	3	(3,1)	1	(2,6)	12	(3,1)
7. Пиодермит	2	(0,9)	—	—	—	—	2	(0,6)
8. Скрофулодермит	1	(0,5)	—	—	—	—	1	(0,3)
Всего:	28	(13,4)	9	(9,2)	6	(15,4)	43	(12,0)
II. Аллергические дерматозы								
1. Невродермит отграниченный	2	(0,9)	1	(1,0)	—	—	3	(0,9)
2. Крапивница	1	(0,5)	—	—	—	—	1	(0,3)
3. Экзематозиды	1	(0,5)	—	—	—	—	1	(0,3)
4. Экзема хроническая	4	—	1	(1,0)	1	(2,6)	6	(1,7)
5. Фотосенсибилизация	—	(1,8)	1	(1,0)	—	—	1	(0,3)
Всего:	8	(3,7)	3	(3,0)	1	(2,6)	12	(3,5)
III. Воспалительно-дистрофические дерматозы								
1. Обычный угорь	5	(2,4)	—	—	—	—	5	(1,4)
2. Себоррея	1	(0,5)	—	—	1	(2,6)	2	(0,6)
3. Красный угорь	1	(0,5)	—	—	1	(2,6)	2	(0,6)
4. Опоясывающий лишай	—	—	—	—	—	—	—	—
5. Псориаз	—	—	2	(2,1)	—	—	2	(0,6)
Всего:	7	(3,4)	2	(2,1)	2	(5,2)	11	(3,2)

1	2	3	4	5			
IV. Дистрофические дерматозы							
1. Белые угри. Точечные угри	3	(1,4)	2	—	5	(1,4)	
2. Ретензионная киста	1	(0,5)	—	(2,1)	—	1	(0,3)
3. Волосатость	1	(0,5)	—	—	—	1	(0,3)
4. Расстройства пигментации	1	(0,5)	1	(2,1)	—	2	(0,6)
5. Кожный зуд	—	—	2	(1,1)	—	2	(0,6)
Всего:	6	(2,9)	5	(5,2)	—	11	(3,2)

V. Дистрофически-пролиферативные дерматозы								
1. Веррукозные образования	4	(1,8)	2	(2,1)	—		6	(1,7)
2. Папиллома	—		1	(1,0)	—		1	(0,3)
3. Врожденные пигментные пятна	3	(1,4)	4	(4,2)	1	(2,6)	8	(2,3)
4. Простые бородавки	—		—		1	(2,6)	1	(0,3)
5. Кератозы	—		—		1	(2,6)	1	(0,3)
Всего:	7	(3,2)	7	(7,3)	3	(7,8)	17	(4,9)
Итого:	56	(26,3)	26	(26,8)	12	(31,0)	94	(26,8)

Из таблицы 22 видно, что встречающиеся поражения кожи можно распределить по характеру изменений кожи на воспалительные, аллергические, воспалительно-дистрофические и бластоматозные. Относительно часто у рабочих комбината встречаются различные воспалительные изменения кожи, которые представляют собой механические (микротравма), химические и физические дерматиты, которые, как правило, связаны с трудовым процессом. Сравнительно реже встречаются воспалительные изменения кожи инфекционного характера (эпидермофития, пиодермия и др.).

Из поражений кожи аллергического характера наиболее часто наблюдается хроническая экзема и невродермит. тогда как другие аллергические поражения кожи отмечались лишь в единичных случаях (крапивница, экземодермит и фотосенсибилизация).

Из воспалительно-дистрофических изменений кожи на первом месте оказались себоррейные изменения (*Acne vulgaris*, *Seborrhoea* и *Rosacea*).

Дистрофические изменения кожи проявлялись более часто в виде милиум и комедонов, затем следовали расстройства пигментации и зуд кожи. Из бластоматозных изменений кожи чаще всего наблюдались пигментные родинки и веррукозные об-

разования (папилломы профессионального характера) на открытых частях тела.

Количество поражений кожи было во всех трех цехах приблизительно одинаковым.

Более подробный обзор поражений кожи в связи с трудовым процессом представлең в таблице 23.

Таблица 23

Профессиональные дерматозы кожи у рабочих комбината Кивиили

Наименование дерматозов	Количество дерматозов						Итого	
	В цехе туннельной печи		В генераторном цехе		В химическом цехе			
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
1	2		3		4		5	
I. Ортоэргические дерматозы								
1. Дерматит	7	(3,3)	1	(1,0)	5	12,8	13	(3,7)
2. Фолликулит	3	(1,4)	1	(1,0)	—	—	4	(1,2)
3. Микротравма	6	(2,8)	3	(3,1)	1	(2,6)	10	(2,9)
4. Ожог	4	(1,9)	1	(1,0)	—	—	5	(1,5)
Всего:	20	(9,4)	6	(6,1)	6	(15,4)	32	(9,3)
II. Аллергические дерматозы								
1. Экземодермит	1	(0,5)	—	—	—	—	1	(0,3)
2. Экзема	3	(1,4)	—	—	1	(2,6)	1	(1,2)
3. Фотосенсибилизация	—	—	1	(1,0)	—	—	4	(0,3)
4. Всего:	4	(1,9)	1	(1,0)	1	(2,6)	6	(1,8)
III. Дистрофические дерматозы								
1. Расстройство пигментации	1	(0,5)	1	(1,0)	—	—	2	(0,6)
2. Зуд кожи	—	—	2	(2,2)	—	—	2	(0,6)
Всего:	1	(0,5)	3	(3,2)	—	—	4	(1,2)
IV. Дистрофическо-пролиферативные дерматозы								
1. Кератозы (отграниченный гиперкератоз)	—	—	—	—	1	(2,6)	1	(0,3)
2. Веррукозные образования	—	(1,0)	2	(2,1)	—	—	6	(1,8)
3. Папилломы	—	—	1	(1,0)	—	—	1	(0,3)
Всего:	—	(1,0)	3	(3,2)	1	(2,6)	8	(2,4)
Итого:	29	(13,7)	13	(13,5)	8	(20,6)	50	(14,7)

Изменения кожи под действием сланцевых масел отмечались чаще в виде дерматита в области рук — всего у 13 рабочих. У 7 из них (истории болезни 1, 5, 13, 18, 94, 96, 145) это проявлялось в виде поверхностного дерматита, признаками которого являлись сухость кожи и тонкое пластинчатое шелушение. У 6 рабочих (истории болезни 14, 129, 137, 141, 149-309) отмечен дерматит, вызванный сланцевыми маслами, в виде эритематозного, папулезного воспаления, сопровождаемого шелушением кожи рук без морфологических изменений на других местах кожи.

Из аллергических профессиональных поражений кожи наиболее часто отмечалась хроническая экзема (сыпь на коже на разгибательной поверхности рук, характеризующаяся зудящими полиморфными высыпаниями, лихенизацией, шелушением и корочками. При помощи люминесцентного метода исследования в этих местах были обнаружены флуоресцирующие частицы масла (истории болезни 12, 58, 235, 241). Подобные поражения кожи встречались чаще у рабочих цеха туннельной печи с трудовым стажем 12—22 лет. Хроническая экзема была чаще у слесарей, некоторых электриков и операторов. У одного рабочего (история болезни 50) было отмечено предэкзематозное состояние (экземодермит). У него развилась клиническая картина эритематозной сыпи на разгибательной поверхности рук с шелушением кожи и с склонностью к микровезикуляции.

Фотосенсибилизация была отмечена у рабочего генераторного цеха (история болезни 81). Во время консультации в вендиспансере в Кивиыли был установлен еще один случай фотоэкземы на лице у моториста этого же цеха (история болезни 348).

Фолликулиты, причиной возникновения которых были сланцевые масла, отмечались у четырех рабочих (истории болезни 90, 161, 173 и 311) на конечностях и в области лица. У этих четырех больных наблюдалась легкая форма фолликулита, причем поражены были лишь фолликулы волос и сальные железы (люминесцентный метод исследования отверстий фолликул давал типичную синеватую флуоресценцию). Более обширные воспалительные явления при ограниченном фолликулите имели место только у двух рабочих (истории болезни 90 и 311). Фолликулиты отмечались чаще у операторов из цеха туннельной печи. Единственный случай масляного фолликулита наблюдался у слесаря того же цеха. Во время врачебного осмотра рабочих более обширного масляного фолликулита у других рабочих установлено не было.

Расстройства пигментации кожи в связи с профессией были найдены у двух рабочих (истории болезни 212 и 331). У 36-летнего оператора из цеха туннельной печи, с трудовым стажем в 3 года, были обнаружены пигментированные пятна размером

0,5—1,5 см, которые были более или менее симметрично расположены в области груди, живота и спины. У моториста с трудовым стажем 5,5 лет на запястьях рук наблюдались коричневые пигментированные пятна. Кроме того, у одного рабочего (история болезни 349) был обнаружен токсический меланодерматит (*Melanodermititis toxica*, см. рис. 15).

У 8 рабочих были найдены пролиферативные изменения кожи, связанные с производством (истории болезни 20, 33, 46, 64, 85, 95, 99 и 112). Чаще всего это были веррукозные образования на сгибательных поверхностях рук; причиной возникновения таких образований могли быть сланцевые масла. По анамнестическим данным на эти места попадало горячее сланцевое масло (истории болезни 46, 85, 99), при этом кроме химического воздействия масел могло иметь значение также термическое поражение кожи. У одного (история болезни 10) из обследованных нами рабочих был найден отграниченный гиперкератоз, у другого — профессиональная папиллома (история болезни 33). Профессиональный рак кожи не был установлен ни в одном случае.

Бластоматозные изменения кожи, связанные с профессией, наблюдались чаще всего у рабочих из цеха туннельной печи, реже всего — у рабочих генераторного цеха (погрузчики и операторы). Из непрофессиональных бластоматозных изменений кожи наиболее часто отмечались пигментные родимые пятна (у 8 рабочих). Наше внимание привлекли рабочие с бластоматозными изменениями кожи, которые были направлены из вендиспансера Кивиыли в Тарту на дерматологическую консультацию (истории болезни 350 и 351). По анамнестическим данным у них был более длительный контакт с различными сланцевыми продуктами.

в) Изменения функционального состояния кожи у рабочих комбината Кивиыли

Результаты специфических кожных тестов

Данные представлены в таблице 24.

Из таблицы 24 видно, что положительные кожные тесты были отмечены у 4 рабочих. У двух из них положительная кожная реакция на сланцевые масла проявлялась в виде легкой эритемы на месте пробы (с оценкой \pm), у остальных двух рабочих — в виде эритемы с фолликулярным воспалением (с оценкой $++$). В единичных случаях сенсibilизацию кожи вызывали лишь средние и тяжелые фракции сланцевых масел. Случаи положительных кожных тестов представлены в протоколах 91, 100, 144 и 191.

Далее приводятся данные об аллергическом состоянии кожи у рабочих в связи с их трудовым стажем (см. таблица 25).

Таблица 24

Результаты кожных тестов у рабочих комбината Кивийли

Клиниче- ские симп- томы	Число обследо- ванных	Результаты кожных тестов при помощи различных фракций сланцевых масел								
		легкая фракция			средняя фракция			тяжелая фракция		
		⊖	±	++	⊖	±	++	⊖	±	++
Симптомов нет	257	257	—	—	257	—	—	257	—	—
Воспалительные:										
Банальные	34	34	—	—	34	—	—	34	—	—
Аллергические	12	12	—	—	8	3	1	8	3	1
Воспалительно-дистрофические	8	8	—	—	8	—	—	8	—	—
Дистрофические	17	17	—	—	17	—	—	17	—	—
Бластоматозные	19	19	—	—	19	—	—	19	—	—
Итого:	347	347	—	—	343	3	1	343	3	1

Из таблицы 25 видно, что сенсibilизация кожи под действием сланцевых масел отмечается у тех рабочих, которые соприкасались с маслами в течение более длительного времени. Положительные кожные тесты наблюдались у рабочих с трудовым стажем от 5 до 15 лет, причем сенсibilизация кожи проявлялась в большей степени у тех рабочих, которые имели более длительный трудовой стаж.

Таблица 25

Наличие сенсibilизации кожи и ее связь с трудовым стажем рабочих

Трудовой стаж (лет)	Число обследо- ванных	Результаты кожных тестов при помощи различных фракций сланцевых масел								
		легкая фракция			средняя фракция			тяжелая фракция		
		⊖	±	++	⊖	±	++	⊖	±	++
До 1	19	19	—	—	19	—	—	19	—	—
1—2	17	17	—	—	17	—	—	17	—	—
3—4	39	39	—	—	39	—	—	39	—	—
5—9	126	126	—	—	125	—	1	125	—	1
10—15	96	96	—	—	93	3	—	93	3	—
16—20	31	31	—	—	31	—	—	31	—	—
20 и больше	19	19	—	—	19	—	—	19	—	—
	347	347	—	—	343	3	1	343	3	1

Неспецифические изменения функционального состояния кожи

О реакции кожи на механическое раздражение

У 346 из 347 сланцевых рабочих был обнаружен красный дермографизм, белый дермографизм наблюдался только у одного рабочего. Сравнительно часто встречался дермографизм средней степени с латентным периодом от 6 до 10 секунд. Повышенный дермографизм ни разу не был обнаружен.

При исследовании дермографизма обнаружена определенная закономерность изменений латентного периода и интенсивности дермографизма. У лиц с длительным латентным периодом отмечался более слабый дермографизм и наоборот, у лиц с более интенсивным дермографизмом был более короткий латентный период.

Ниже представлены данные о дермографизме у рабочих комбината Кивиыли в связи с их возрастом (таблица 26).

Таблица 26

Дермографизм у рабочих комбината Кивиыли в связи с возрастом

Возрастные группы (лет)	Число обследованных	Латентный период дермографизма в секундах						Интенсивность дермографизма		
		1—5	6—10	11—15	16—20	21—25	Среднее	слабая	средн.	сильн.
До 20	5	—	4	—	1	—	10 ±2,00	—	5	—
21—30	85	18	36	21	5	5	11,3 ±0,60	19	48	18
31—40	125	25	67	21	8	4	5 ±1,46	17	94	14
41—50	94	15	53	18	6	2	9,1 ±0,42	11	70	13
51—60	33	3	22	4	2	2	9,7 ±0,83	2	25	6
61—70	5	2	2	—	1	—	8 ±1,93	2	2	1
Итого:	347	63	184	64	23	13	9,2 ±0,26	51	244	52

Из таблицы 26 выясняется, что особой зависимости латентного периода и интенсивности дермографизма от возраста рабочих не наблюдается. Все же данные таблицы 26 свидетельствуют о том, что число лиц с измененным дермографизмом в старших возрастных группах значительно уменьшается.

Далее приводятся данные о латентном периоде, окраске и интенсивности дермографизма у рабочих комбината Кивиыли в зависимости от характера поражения кожи (таблица 27).

Таблица 27

Дермографизм у рабочих в зависимости от характера поражения кожи

Характер поражения кожи	Число обследованных	Латентный период дермографизма в секундах						Интенсивность дермографизма		
		1—5	6—10	11—15	16—20	21—25	Средн.	слабая	средняя	сильная
Профессиональные	37	8	19	8	1	1	8,7 ±0,74	6	26	5
Непрофессиональные	25	9	11	3	1	1	7,8 ±1,05	2	15	8
Итого:	62	17	30	11	2	2	8,3 ±0,59	8	41	13

Таблица 28

Изменения дермографизма у рабочих комбината Кивиыли в связи с трудовым стажем

Трудовой стаж (лет)	Число обследованных	Латентный период дермографизма в секундах						Интенсивность дермографизма		
		1—5	6—10	11—15	16—20	21—25	Средн.	слабая	средняя	сильная
До 1	19	3	11	4	1	—	8,8 ±0,98	3	14	2
1—2	17	1	10	4	2	—	10,0 ±0,96	4	10	3
3—4	39	9	22	4	2	2	8,6 ±0,82	7	26	6
5—9	126	27	62	26	10	1	8,9 ±0,40	23	83	20
10—15	96	19	57	13	7	—	8,1 ±1,00	21	65	10
16—20	31	3	22	2	4	—	9,0 ±0,72	5	24	2
21 и больше	19	5	8	6	—	—	8,3 ±0,90	1	13	5
Итого:	347	67	192	59	26	3	8,7 ±0,23	64	235	48

Из таблицы 27 видно, что при наличии поражения кожи у рабочих наблюдается ускорение латентного периода дермографизма. Отмечаются незначительные колебания и в интенсивности дермографизма. На изменения дермографизма могут оказывать влияние не только индивидуальные особенности, но и сопутствующие болезни.

В таблице 28 наглядно представлены данные о латентном периоде и интенсивности дермографизма в зависимости от трудового стажа.

Данные таблицы 28 свидетельствуют о том, что незначительные колебания латентного периода и интенсивности дермографизма в связи с трудовым стажем рабочих имеются.

Об изменениях электропроводимости кожи

Электропроводимость кожи определялась у всех 347 исследованных рабочих комбината Кивиыли (см. таблица 29).

Таблица 29

Электропроводимость кожи у рабочих комбината Кивиыли

Электропроводимость кожи в М/А	Число об- следован- ных	Количество рабочих с различной электропроводимостью		
		в цехе тун- нельной печи	в генера- торном цехе	в химиче- ском цехе
1—10	73	39	17	17
11—20	172	99	57	16
21—30	56	34	17	5
31—40	28	25	3	—
41—50	8	6	1	1
51 и более	10	9	1	—
Итого:	347	212	96	39
Средняя:		(20,6 М/А) ±0,77	(16,3 М/А) ±0,87	(12,7 М/А) ±1,14

Из таблицы 29 видно, что электропроводимость кожи у рабочих комбината Кивиыли колеблется чаще в пределах от 11 до 20 и от 1 до 10 М/А. Повышение электропроводимости кожи, как правило, чаще отмечается у рабочих цеха туннельной печи. Сравнительно реже наблюдается повышение электрической проводимости кожи у рабочих химического цеха.

Далее рассматриваются изменения электропроводимости кожи у рабочих в связи с их трудовым стажем (таблица 30).

Из таблицы 30 видно, что в зависимости от трудового стажа изменяется и электрическая проводимость кожи. Повышение электропроводимости кожи отмечается уже на первом году контакта со сланцевыми маслами. Повышение электропроводимости

Таблица 30

Электропроводимость кожи в связи с трудовым стажем рабочих

Электропроводимость кожи в М/А	Число обследованных	Трудовой стаж рабочих (лет)					
		до 2	3—4	5—9	10—15	16—20	21 и больше
1—10	73	9	11	29	18	4	2
11—20	172	16	22	62	43	13	14
21—30	56	5	2	1	19	9	—
31—40	28	3	3	9	11	1	1
41—50	8	2	—	3	2	2	1
51 и больше	10	1	1	2	3	2	1
Итого:	347	36	39	126	96	31	19
Средняя М/А		16,9 ±0,67	16,4 ±1,71	13,2 ±0,91	19,2 ±1,19	21,7 ±2,38	18,6 ±2,89

Таблица 31

Электропроводимость кожи в зависимости от возраста

Возрастные группы (лет)	Число обследованных	Электропроводимость кожи в М/А						
		1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51 и больше	Средняя
До 20	5	3	2	—	—	—	—	15,0 ±3,87
21—30	85	25	35	16	6	1	2	16,6 ±1,20
31—40	125	34	57	27	12	2	3	19,0 ±1,04
41—50	94	17	51	12	6	4	4	15,5 ±3,03
51—60	33	4	17	8	3	1	—	18,9 ±1,63
61—70	5	—	4	1	—	—	—	22,0 ±4,30
Итого:	347	83	166	64	27	8	9	17,8 ±0,60

мости кожи обычно зависит от трудового стажа. Следовательно, сланцевые масла могут вызвать неспецифические изменения реактивности кожи.

Ниже приводится обзор изменений электропроводимости кожи в зависимости от возраста обследованных (таблица 31).

Из приведенной таблицы следует, что возрастные изменения не имеют решающего значения для электропроводимости кожи. Но наличие определенных различий между отдельными возрастными группами показывает, что при анализе и оценке результатов исследования электропроводимости кожи необходимо считаться и с возрастом.

Температура кожи. Ниже рассматриваются данные измерения температуры кожи у рабочих комбината Кивийли (таблица 32).

Таблица 32

Обзор колебаний температуры кожи

Т° кожи	Число обследованных	Количество рабочих с различной температурой		
		в цехе туннельной печи	в генераторном цехе	в химическом цехе
20—25	60	20	20	20
25—30	287	192	76	19
31—35	—	—	—	—
Итого:	347	212	96	39
Средняя Т° С		27,0	28,5	24,9
Симметрически	117	74	25	18
% симметрии	33,8	34,4	26,1	46,2
Асимметрически	230	138	71	21
% асимметрии	66,2	65,6	73,9	53,8
Итого:	347 100%	212 100%	96 100%	39 100%

Из таблицы 32 видно, что у подавляющего числа рабочих, имеющих контакт со сланцевыми маслами, температура кожи колеблется в пределах от 25° до 30° и только почти у 1/5 обследованных она ниже 25°. Заслуживает внимания то, что у 2/3 рабочих наблюдается асимметрия температуры кожи рук; это было отмечено у рабочих всех трех цехов.

Выводы

1. Результаты исследований на комбинате Киви были показывают, что в трудовом процессе рабочие имеют контакт со сланцевыми маслами (масло туннельной печи и генераторные масла — тяжелой, средней и легкой фракций), оказывающими вредное влияние на кожу.
2. Непрерывный контакт со сланцевыми маслами является причиной возникновения воспалительных, воспалительно-дистрофических, дистрофических, а также и бластоматозных (дистрофическо-пролиферативных) изменений кожи и может вызывать сдвиги в реактивности кожи, в частности, сенсibilизацию ее.
3. Кожные поражения, связанные с трудовым процессом, включая и изменения кожи с минимальными симптомами, наблюдались у 14,4% рабочих. Кожные поражения, связанные с профессией, отмечались чаще у рабочих химического цеха.
4. Более часто встречались кожные изменения с воспалительными явлениями (дерматит, отграниченно-язвенные формы диффузного фолликулита). Сравнительно реже отмечались аллергические изменения кожи (экземодермит, хроническая экзема и фоточувствительность). Дистрофические изменения кожи с расстройством пигментации наблюдались в единичных случаях. В тех местах кожи, которые подвергались действию сланцевых масел, в единичных случаях встречались дистрофическо-пролиферативные (бластоматозные) изменения с отграниченным гиперкератозом (кератома) в виде веррукозных образований или в виде папиллом.
5. При исследовании функционального состояния кожи были обнаружены закономерные изменения реактивности кожи в виде интенсивного красного дермографизма с укороченным латентным периодом, повышенной электропроводимости кожи и вегетативной асимметрии (изменений температуры кожи). Сенсibilизация кожи по отношению к средней и тяжелой фракциям сланцевых масел отмечалась только в отдельных случаях.
6. Наряду с поражениями кожи были установлены и другие заболевания, связанные с трудовым процессом: конъюнктивит, ларингит и радикулит.

4. Поражения кожи у рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода

а) Характеристика санитарно-технического и санитарно-гигиенического состояния Тартуского тракторно-ремонтного завода.
Наименование учреждения: Тартуский тракторно-ремонтный завод.

Основные цехи: ремонтный цех, механический цех, монтажный цех.

Было обследовано 124 рабочего и служащего.

Трудовой режим: работа происходит в две смены по 8 часов.

На заводе ремонтируются тракторы, изготавливаются картофелекопалки ККК-2, КТ-17 и картофелесажалки.

Моторно-ремонтный цех.

Характеристика моторно-ремонтного цеха

Наименование помещения	Число рабочих	Вредные факторы
1. Предварительная промывочная	1	5% едкий натрий, переработанные нефтяные масла
2. Промывочная для моторов	5	5% едкий натрий, нефть, переработанные масла
3. Монтажная мастерская	30—35	Дизельное топливо, переработанные масла
4. Ремонтная мастерская отопительного насоса	5	Дизельное топливо и пары масел
5. Шлифовальная	5	Минеральные масла, пары, каменная крошка
6. Стендовая для моторов	5	Дизельное топливо и газы

Число рабочих: 50, из них 45 мужчин и 5 женщин.

Рабочий режим: две смены, длительность рабочего дня 8 часов.

Тип постройки: одноэтажное каменное здание.

Описание мастерских: основным местом работы является монтажный зал и отдельные ремонтные мастерские.

Краткое описание производства: производится ремонт тракторов и дизель-моторов. Ремонтируемые тракторные моторы в процессе работы передвигаются на конвейере через предварительную промывочную, промывочную для моторов и ремонтную мастерскую.

Разборка отдельных ремонтируемых частей осуществляется в особых пунктах: в ремонтной мастерской отопительного насоса, в шлифовальной и других мастерских. Трудовой процесс заканчивается в стендовой для моторов, где на специальной подставке осуществляется монтаж мотора и проверяется его работа.

Основные метеорологические условия в цехах: температура в цехах колеблется в пределах от 15 до 20°.

Вентиляция: вентиляция соответствует требованиям гигиены.

Специальные приспособления для удаления пыли и газов имеются.

Освещение: искусственный и дневной свет.

Средства для техбезопасности: рабочие пользуются защитной

одеждой, защитными перчатками; передником и резиновыми сапогами пользуются только рабочие в промывочной моторов. Описание санитарного состояния цехов: использованная спецодежда рабочих бывает сильно пропитана минеральными маслами.

В цехе имеется санитарный пункт, в котором есть умывальник и раздевальня. Умывальная имеет теплую и холодную воду (пять раковин, из них три с теплой и две с холодной водой). Имеется душ. В раздевальне находятся шкафы на двух-трех рабочих для хранения одежды. При мытье рук после работы пользовались только мылом и песком, что недостаточно обеспечивает очищение кожи от минеральных масел.

Монтажный цех. Обследовано было 50 рабочих.

Трудовой режим: работа происходит в одну смену.

Тип постройки: закрытое одноэтажное каменное здание, построенное в соответствии с требованиями цеха.

Описание мастерских: монтажная мастерская, от которой отделено помещение сварки, красильня и санитарный узел.

Продукция сельскохозяйственных машин.

Температура в цехе колеблется в пределах 18—20°.

Вентиляция соответствует санитарным требованиям.

Окраска и сварка происходит в отдельных помещениях.

Средства для техники безопасности: все рабочие носят спецодежду. Красильщики и сварщики имеют перчатки и передники из плотного материала. Сварщики носят защитные очки.

Описание санитарного состояния цеха: на полу цеха была найдена пыль, удаление которой не соответствует правилам гигиены. В цехе имеется отдельный санузел, что соответствует существующим требованиям.

Механический цех. Обследовано было 24 рабочего.

Длительность рабочего дня 8 часов, работа происходит в три смены.

Тип постройки: одноэтажное каменное здание.

Описание мастерских: цех состоит из мастерской подготовки материалов, запасных частей для мотора и различных материалов-деталей. Цех выпускает части и детали в соответствии с основными требованиями цеха.

Средняя температура в цехе +14°.

Вентиляция: мастерские снабжены специальной вентиляционной установкой.

Средства техбезопасности не находят полного применения. У некоторых токарных станков нет защитных кранов. Металлическая стружка удаляется специальными щетками и совками. Рабочие пользуются спецодеждой, перчатками и защитными очками.

Описание санитарного состояния цеха: санитарное состояние цеха удовлетворительное. При обследовании трудового процесса

в моторно-ремонтном цехе выяснилось, что рабочие этого цеха имели контакт с предметами, наносящими механические травмы, а также с минеральными маслами. Загрязнению минеральными маслами больше всего подвержены руки, сравнительно меньше лицо и реже другие места кожи. В монтажном и механическом цехах факторы, оказывающие вредное воздействие на кожу, наблюдаются реже.

б) Клинические данные о поражениях кожи у рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода

Из таблицы 33 следует, что больше всего поражений кожи было у рабочих тракторно-ремонтного цеха, где наиболее часто наблюдались различные факторы, оказывающие вредное действие на кожу (механическая травма и контакт с минеральными маслами).

Таблица 33

Обзор кожных изменений у рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода

Наименование цеха	Число обследуемых	Количество рабочих без поражения кожи	Количество поражений кожи		
			непрофессиональных	профессиональных	Итого
Тракторно-ремонтный	50	23	4	23	27
Монтажный (с/х. машин)	50	45	1	4	5
Механический	24	19	1	4	5
Итого:	124	87	6	31	37

Таблица 34

Дерматозы у рабочих разных цехов

Диагноз	Количество рабочих с поражениями кожи				
	в моторно-ремонтном цехе	в монтажном цехе	в механическом цехе	Итого	
				число	%
Воспалительные банальные дерматозы					
1. Микротравма	15	4	2	21	(16,9)
2. Фолликулит	5	—	—	5	(4,0)
3. Дерматит	1	—	1	2	(1,6)
5. Ожоги II	—	—	1	1	(0,8)
6. Отрубевидный лишай	1	—	—	1	(0,8)
Всего:	22	4	4	30	(24,2)

Диагноз	Количество рабочих с поражениями кожи				
	в моторно-ремонтном цехе	в монтажном цехе	в механическом цехе	Итого	
				число	%
Аллергические дерматозы					
1. Экзема	—	1	—	1	(0,8)
Всего:	—	1	—	1	(0,8)
Воспалительно-дистрофические дерматозы					
1. Обыкновенный угорь	1	—	—	1	(0,8)
2. Эритематоз	1	—	—	1	(0,8)
Всего:	2	—	—	2	(1,6)
Дистрофические дерматозы (бластоматозные)					
1. Веррукозные образования	2	—	1	3	(2,4)
Итого:	26	5	5	36	(29,8)

Наличие кожных поражений у рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода по характеру поражения кожи приведено в таблице 34.

Таблица 35

Профессиональные дерматозы у рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода

Характер поражения кожи	Количество рабочих с поражениями кожи				
	в мотор- но- ремонт- ном цехе	в мон- тажном цехе	в механи- ческом цехе	Итого	
				число	%
I. Воспалительные банальные дерматозы					
1. Микротравма	15	4	2	21	(16,9)
2. Фолликулит	5	—	—	5	(4,0)
3. Дерматит	1	—	—	1	(0,8)
4. Ожог II степени	—	—	1	1	(0,8)
Всего:	21	4	3	28	(22,6)
II. Аллергические дерматозы					
		—	—	—	

Характер поражения кожи	Количество рабочих с поражениями кожи				
	в моторно- ремонтном цехе	в мон- тажном цехе	в меха- ническом цехе	Итого	
				число	%

III. Воспалительно-дистрофические дерматозы

--	--	--	--	--	--

IV. Дистрофическо-пролиферативные дерматозы (бластоматозные)

1. Веррукозные обра- зования	2	—	1	3	(2,4)
Всего:	2	—	1	3	(2,4)
Итого:	23	4	4	31	(25,0)

Из таблицы 34 видно, что наиболее частым поражением кожи оказался травматический дерматит — у 21 рабочего (4, 5, 9, 12, 13 и т. д.). У трех рабочих на коже непокрытых частей тела наблюдались веррукозные образования (2, 13, 53). Из остальных кожных заболеваний отмечены: пиодермия (10), *Acne vulgaris* (19), *Lupus erythematoses* (I), экзема (50) и *Pityriasis versicolor* (16).

Из таблицы 35 следует, что из поражений кожи, связанных с профессией, чаще всего встречаются микротравмы кожи. Следующим по частоте является фолликулит, тогда как веррукозные заболевания кожи и дерматиты встречаются только в единичных случаях. Считаясь с относительно большим количеством микротравм и возможностью нарывов, мы провели для определения частоты заболеваний и потери трудоспособности рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода проверку данных о болезнях этих рабочих в течение 1960 года (см. таблица 36).

Из анализа временной нетрудоспособности рабочих указанного завода видно, что она встречается чаще в связи с различными несчастными случаями на производстве, причем наблюдается также травматическое повреждение кожи. Сравнительно часто встречаются простудные заболевания (грипп и катар верхних дыхательных путей), бытовая травма и пиодермиты.

в) Об изменениях функционального состояния кожи у рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода.

В таблице 37 приводятся данные об изменениях электропроводимости кожи в зависимости от клинических форм поражений кожи (см. таблица 37).

Таблица 36
Временная нетрудоспособность у рабочих
Тартуского тракторно-ремонтного завода

Диагноз	Число рабочих	Нетрудоспособн. на 1000 рабочих	Средняя нетрудоспособн. (в днях)	Временная нетрудоспособн. на 1000 рабочих (в дн.)
1. Травматические поражения	78	12,2	12,5	152,2
2. Пиодермия	36	5,6	8,0	45,2
3. Бытовая травма	41	6,4	8,0	50,6
4. Простудные заболевания (грипп, катарр верхних дыхательн. путей)	63	9,8	4,9	48,1
5. Невралгия, невриты	31	4,8	11,1	57,5
6. Ангина	23	3,6	5,4	19,2
7. Острые желудочно-кишечные заболевания	23	3,6	15,1	54,4
8. Туберкулез легких	14	2,2	23,3	50,9
9. Язвенная болезнь	10	1,6	18,2	28,4
10. Бронхит, пневмония	11	1,7	9,8	17,5
11. Гинекологические заболевания	5	0,8	14,4	11,2
12. Прочие	106	16,6	13,7	227,8
Итого:	441	68,9	12,0	763,0

Таблица 37
Изменения электропроводимости кожи при разных заболеваниях

Диагноз	Число обследованных	Электропроводимость кожи в М/А					
		1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51 и больше
1. Эритематоз	1	—	1	—	—	—	—
2. Веррукозные образования	2	—	2	—	—	—	—
3. Дерматит	1	—	—	1	—	—	—
4. Микротравма	15	5	8	2	—	—	—
5. Фолликулит	5	2	1	2	—	—	—
6. Пиодермия	1	—	1	—	—	—	—
7. Отрубевидный лишай	1	—	1	—	—	—	—
8. Обыкновенный угорь	1	1	—	—	—	—	—
Итого:	27	8	14	5	—	—	—

Из таблицы видно, что повышение электропроводимости кожи наблюдается в некоторых случаях при дерматите и фолликулите.

Наше внимание привлек рабочий (№ 13) с фолликулитом, у которого отмечалось значительное повышение электропроводимости кожи на месте очага заболевания.

Далее приводятся данные об изменениях электропроводимости кожи в связи с профессией (см. таблица 38).

Таблица 38
Электропроводимость кожи в связи с профессией

Наименование профессий	Число обследованных	Электропроводимость кожи в М/А			
		1—10	11—20	21—30	31—40
1. Техник-механик	1	—	1	—	—
2. Слесарь	26	9	12	5	—
3. Контролер моторов	1	—	1	—	—
4. Токарь	3	2	—	1	—
5. Электрик	1	—	1	—	—
6. Мастер	1	—	1	—	—
7. Уборщик	1	—	—	—	1
8. Шлифовщик	2	—	2	—	—
Итого:	36	11	18	6	1

Из таблицы 38 видно, что повышение электропроводимости кожи встречается иногда у слесарей и токарей, которые сравнительно часто соприкасаются с различными минеральными маслами.

Таблица 39
Данные электропроводимости кожи в связи с трудовым стажем рабочих

Электропроводимость кожи в М/А	Число обследованных	Трудовой стаж в годах					
		1—2	3—4	5—9	10—15	16—20	21 и выше
1—10	11	5	2	2	2	—	—
11—20	18	2	3	3	9	1	—
21—30	6	—	—	2	3	—	1
31—40	1	—	1	—	—	—	—
41—50	—	—	—	—	—	—	—
51 и выше	—	—	—	—	—	—	—
Итого:	36	7	6	7	14	1	1

Из таблицы 39 следует, что особых изменений электропроводимости кожи в связи с трудовым стажем не наблюдалось, за исключением единичного случая в группе рабочих с трудовым стажем более 3—4 лет.

Выводы

1. Исследование на Тартуском тракторно-ремонтном заводе показывает, что рабочие завода имеют контакт с различными веществами, оказывающими вредное действие на кожу, в том числе и с различными минеральными маслами (дизельным, топливным, нефтью, переработанными маслами, парами масел) и, кроме того, с 5% раствором едкого натрия и металлической стружкой. Относительно более частый контакт с минеральными маслами имеют рабочие ремонтного цеха.
2. Поражения кожи, связанные с профессией, были обнаружены у 25,0% рабочих, включая и микротравмы. Заболевания кожи чаще отмечались у рабочих тракторно-ремонтного цеха.
3. Из воспалительных кожных поражений, связанных с профессией, чаще всего наблюдалась микротравма кожи и фолликулит. Во время врачебного обследования у рабочих не было обнаружено ни заболеваний аллергического характера, ни воспалительно-дистрофических кожных изменений.

Из дистрофическо-пролиферативных (бластоматозных) изменений в тех местах кожи, которые соприкасались с минеральными маслами, встречались веррукозные образования (папилломатозные).

4. Исследование функционального состояния кожи показывает, что минеральные масла могут явиться причиной изменения реактивности кожи: изменения электропроводимости кожи, дермографизма, причем эпикутанные кожные тесты при помощи масел оказались все отрицательными. Значительное повышение электропроводимости кожи наблюдалось у рабочих, пораженных дерматитом и фолликулитом.
5. Анализ временной нетрудоспособности у рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода показывает, что временная нетрудоспособность чаще всего зависит от различного рода травматических поражений на производстве.
6. Сравнительно часто имеют место простудные заболевания, бытовые травмы и пиодермиты.

5. Наличие поражений кожи у диспансеризованных сельскохозяйственных механизаторов

Результаты проведенных обследований показывают, что сельскохозяйственные механизаторы при работе имеют контакт с различными факторами, оказывающими вредное действие на кожу: минеральные масла (бензин, топливное масло, смазочные масла, керосин и др.), высокая температура, механические травмы и климатические условия.

Изучался характер травм, повреждающих кожу — см. таблица 40.

Таблица 40

Факторы, повреждающие кожу

Патогенный фактор		Части тела, имеющие контакт
Характер	Наименование	
1. Механический	Удары Давление Трение	Пальцы, руки
2. Физический	Низкая температура Высокая "	Открытые части тела
3. Химический	Нефть Топливное масло Бензин Смазочные масла	Пальцы. Запястье. Предплечье. Лицо.

Проведенные нами исследования показали, что у механизаторов при работе в сельском хозяйстве относительно часто встречаются микротравмы кожи: у 32 из 108 комбайнеров; профессиональные заболевания встречались у них лишь в 4 случаях (2 — фолликулита, 1 — фурункулёз и 1 отграниченный кератоз).

Сравнительно часто микротравмы кожи встречались у учащихся сельскохозяйственных школ механизаторов — почти у всех из 167 обследованных. Выраженных профессиональных заболеваний кожи у этих учеников не встречались.

Проведенные эпикутанные кожные тесты минеральными маслами все оказались отрицательными.

С целью установления неспецифического функционального состояния кожи у 108 механизаторов проведено определение рефлекторной гиперемии при помощи дозированного дермографизма и электрометрии кожи. Результаты обследования приведены в таблице 41.

Таблица 41

Данные о рефлекторной гиперемии кожи у механизаторов

Группы рабочих	Число	Диаметр рефлекторной гиперемии в сантиметрах				
		0,3—0,5	0,6—1,0	1,1—1,5	1,6—2,0	2,1—2,2
С кожными заболеваниями Без кожных заболеваний	26	—	4	9	12	1
	82	26	18	21	12	5
Итого	108	26	22	30	24	6

Из таблицы 41 видно, что у рабочих с заболеваниями кожи отмечается гиперемическое поле с сравнительно большим диаметром в виде реакции механическому повреждению кожи. В этой группе наблюдалось колебание величины гиперемического поля от 1,0 до 2,5 сантиметров.

В случаях без поражения кожи диаметр гиперемического поля колебался от 0,2 до 2,5 см.

Установлены следующие закономерности:

Превалирует красный дермографизм со слабой и средней интенсивностью и частотой латентного периода в 6—10 секунд.

При заболевании кожи (угри, фолликулит и др.) наблюдалось дермографизм с более коротким латентным периодом и с более сильной интенсивностью.

Белый дермографизм встречался почти в 7 раз меньше красного.

При наличии с укороченным латентным периодом и повышенной интенсивностью у трактористов наблюдалось совпадение с более длительным трудовым стажем.

6. Заключение

В Советском Союзе в течение последних 15 лет широко развернута сланцевая промышленность — добыча сланца, переработка и утилизация его продуктов. Сланцевая промышленность особенно широко развита в северо-западных районах СССР, где уровень производства сланца и промышленное использование его продуктов занимает первое место не только в Советском Союзе, но и во всем мире. Производство сланца предполагается по плану расширить в течение ближайших лет более чем в три раза, причем главное внимание уделяется продуктам термической переработки сланца (различные сланцевые масла). В настоящее время сланцевые масла находят широкое применение как дешевое жидкое топливо, средство для пропитывания при прокладке дорог, как сырье для пластмассовой продукции и многих других химических препаратов.

Многими авторами путем экспериментальных исследований установлено, что сланцевые масла оказывают вредное действие на кожу подопытных животных (Л. Ф. Ларионов, Н. Г. Соболева и Л. М. Шабад [1934], Г. Я. Кингисепп и А. Ю. Раатма [1952], П. А. Боговский [1953], Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер и Л. А. Кальяс [1955] и др.).

До настоящего времени имеется мало клинических данных о вредном действии сланцевых масел на кожу. L. Schwartz, A. L. Tulipan и D. I. Birmingham (1957) описывают поражения кожи, возникших под действием сланцевых масел в виде телеангиэктазий и плоских бородавок и находят, что сланцевые масла

нельзя считать веществами, оказывающими сильное вредное действие на кожу.

В настоящей работе приводятся данные о вредном действии сланцевых масел и их продуктов на кожу у тех, которые соприкасаются с ними на производственной работе или в торговой сети. Было обследовано 1193 рабочих комбината переработки сланца имени В. И. Ленина, комбината переработки сланца Кивиыли, Тартуского тракторно-ремонтного завода и др.

Во всех трех предприятиях широко применяется техника безопасности. Организована противогазовая защита. Имеется вентиляция, применяется спецодежда, лоскуты асбеста, рукавицы и защитные передники. В качестве очищающих кожу средств используется теплая вода и мыло для мытья. Специальные защитно-очищающие кожу мази и пасты до начала работы не применялись.

Анализ факторов кожных поражений позволяет утверждать, что рабочие комбината переработки сланца им. В. И. Ленина и комбината Кивиыли имеют тесный контакт с различными сланцевыми маслами (наиболее часто со средними и тяжелыми фракциями), со сланцевой золой и газами, возникающими при производстве масел. Загрязнение сланцевыми маслами открытых частей тела, в особенности кистей рук и предплечьев является обычным. Наиболее сильным загрязнение было у рабочих комбината Кивиыли (в туннельных и генераторных цехах), где трудовой процесс автоматизирован меньше, чем на комбинате им. В. И. Ленина.

При распознавании кожных поражений (включая и поражения с минимальными симптомами) применялся комплексный метод исследования. В анамнестических данных особое внимание было уделено вопросам профессии, аллергическим заболеваниям и фокальным инфекциям, причем учитывалась также возможность всевозможных других факторов, оказывающих вредное влияние на здоровье вне трудового процесса.

При определении кожных поражений, связанных с трудовым процессом, кроме данных анамнеза, принимались во внимание и патологические явления на коже, результаты эпикутанных кожных тестов, функциональное состояние кожи (определение электропроводимости по методу С. Розенталя, электротермометрии кожи, определение показателей реобазы и хронаксии кожи при помощи электронстимулятора ИСЭ-01 и исследование дозированного дермографизма). Кроме того, при распознавании изменений кожи мы пользовались также люминесцентным методом исследования (при помощи аппарата ЛЮМ-1).

Поражения кожи наблюдались у 18,9% всех исследованных рабочих, причем связанные с профессией поражения кожи были — у 10,8%.

Профессиональные поражения кожи (включая и поражения с микросимптомами) обнаружены у рабочих генераторного цеха в 20,9%, цеха туннельной печи — в 16,7% и в цехе камерной печи только в 4,9%. Сравнительно чаще наблюдалось поражение кожи сланцевыми маслами у рабочих цеха конденсации масел, а также у ремонтных слесарей, у которых отмечалось более интенсивное загрязнение кожи сланцевыми маслами.

Поражение кожи, возникшее под действием сланцевых масел, наблюдалось у 6,7% всех обследованных рабочих. Наиболее часто отмечались воспалительные изменения кожи (в 4,5%): ортоэргические (дерматит и фолликулит) — в 3,8% и аллергические (экзема и фотоэкзема) — в 0,7%.

Дерматит наблюдался у 2,5% обследованных, обычно в виде легкой формы его (сухость кожи, шелушение с трещинками на руках) и только у единичных рабочих — в виде более обширной эритематозной, папулезной или везикулезной формы этого заболевания. Более часто дерматит обнаруживался у рабочих, которые имели контакт с различными легкими фракциями сланцевых масел (бензин, газобензин и др.).

Фолликулит был обнаружен у 1,3% обследованных; он чаще наблюдался у рабочих, имевших контакт со средними и тяжелыми фракциями сланцевого масла. Обычно, фолликулит встречается на разгибательной поверхности рук и на предплечьях, реже на других частях тела. Клинически фолликулит проявлялся в виде масляных комедонов, отграниченного или диффузного фолликулита. При отграниченной форме болезни мы нередко устанавливали пустулезный фолликулит с одиночными или множественными очагами. Привлекают внимание морфологические изменения у больных фолликулитом на участках кожи с обильным гипертрихозом. У этих больных отмечалось слияние или изъязвление одиночных очагов фолликулита. Закономерно отмечалось на месте очага фолликулита повышение электропроводности кожи; при гистологическом исследовании обнаружено чрезмерное фолликулярное ороговение; утолщение эпителиальной части фолликула и воспалительная реакция вокруг фолликулов волос. Вышеприведенное подтверждает мнение о том, что в развитии фолликулита основное значение имеет действие высокомолекулярных углеводов, содержащихся в сланцевых маслах. При этом, кроме состава масла, имеет значение также и дисфункция сальнофолликулярного аппарата, который уже по своим анатомобиологическим свойствам дает возможность для скопления масла в фолликулах волос; мы наблюдали появление фолликулита у лиц в более молодом возрасте при повышенной функции сальных желез или при их дисфункции.

Из аллергических изменений кожи, возникших под влиянием сланцевых масел у единичных рабочих (0,7% всех обследован-

ных), были обнаружены также явления экземодермита, хронической экземы и фотоэкземы. Это подтверждает мнение о том, что сланцевые масла, как и нефть, а также и продукты каменного угля, могут быть причиной фотосенсибилизации.

Дистрофические изменения кожи, возникшие под влиянием сланцевых масел, отмечались у 0,4% всех исследованных. Клинически эти изменения кожи можно рассматривать как меланозы, так как ведущим клиническим симптомом при этом заболевании были расстройства пигментации. Меланоз чаще встречался в виде токсического меланодерматита.

Дистрофическо-пролиферативные (бластоматозные) изменения кожи имелись у единичных рабочих с большим трудовым стажем (15 и больше лет) у 1,9% всех обследованных. Так, мы наблюдали у рабочих, имевших более длительный контакт с тяжелыми фракциями сланцевых масел, явления кератоза и веррукозного образования ткани (папилломы и кожный рог). Этим подтверждается мнение о том, что сланцевые масла, содержащие высокомолекулярные углеводороды, являются бластомогенными веществами не только в эксперименте.

Привлекает внимание то, что кератоз встречается чаще на разгибательной поверхности рук и тех рабочих, у которых одновременно с загрязнением маслами бывали ожоги (горячим маслом). Это лишний раз подтверждает, что в развитии дистрофическо-пролиферативных изменений под влиянием сланцевых масел имеют еще значение и некоторые коканцерогенные раздражители (термическое повреждение кожи и др.). Это подтверждается и результатами наших экспериментальных исследований (1959), с чем приходится считаться в профилактике профессионального рака кожи. Веррукозные образования наблюдались также у больных с диагнозом токсического меланодерматита. При исследовании выяснилось, что в развитии их главное значение имело состояние фоточувствительности. Среди обследованных нами рабочих мы не обнаружили ни одного больного раком кожи.

Использование люминесцентного метода исследования позволило нам обнаружить и диагностировать у единичных рабочих «невидимые» поражения кожи: отграниченные кератозы, расстройства пигментации, легкий дерматит, очаги токсического меланодерматита и другие незаметные заболевания кожи. Так, при люминесцентном исследовании отграниченные кератозы можно было выявить в виде беловатых флюоресцирующих очагов. Значительно меньше оказалась флюоресценция при веррукозных образованиях. Расстройства пигментации проявлялись в люминесцентном свете в виде отграниченных темно-коричневых пятен. У больных токсическим меланодерматитом, кроме изменений пигментации, отмечалась желтовато-белая флюоресценция в устьях волосяных фолликулов. В случаях подозрения на токси-

ческий меланодерматит, нами было проведено определение фоточувствительности кожи и исследование мочи при люминесцентном свете (при наличии нарушения порфиринового обмена моча дает красноватый оттенок). Очаги дерматита с трещинами оказались особенно характерными: на сине-беловатом флюоресцирующем фоне были видны желтовато-коричневые жилки (скопление масла в трещинках). Очаги эритематозного дерматита отличались от окружающей ткани более темным оттенком. У обследованных нами рабочих не наблюдалось флюоресценции с красным оттенком, которая обычно встречается при изъязвленном раке кожи (спиноцеллюлярном), а также у больных с расстройством обмена веществ.

При исследовании функционального состояния кожи выяснилось, что кратковременное и однократное соприкосновение со сланцевыми маслами не вызывает значительных изменений. Зато повторный и более длительный контакт служит причиной функционального расстройства кожи и у некоторых рабочих оказывает сенсибилизирующее влияние на кожу. Эпикутанные кожные тесты со сланцевыми маслами оказались положительными только у единичных рабочих (0,4%). При анализе этого выяснилось, что в развитии аллергического состояния (в том числе и латентной формы), кроме сланцевых масел, имеют значение и другие факторы (нарушение функционального состояния вегетативной нервной системы и др.). Учитывая незначительное число аллергических заболеваний кожи, возникших под действием сланцевых масел и преобладание ортоэргических кожных изменений, мы рассматриваем сланцевые масла как обычные раздражители, которые при известном эндогенном фоне и внешних условиях могут быть причиной как манифестной, так и латентной аллергии (с положительным кожным тестом без клинических проявлений).

Из неспецифических изменений функционального состояния кожи мы установили у рабочих, имевших контакт со сланцевыми маслами, повышение электропроводимости и чаще встречающийся красный дермографизм с более коротким латентным периодом, вегетативную асимметрию кожи (на основании электротермометрических измерений) и увеличение показателей реобазы и хронаксии кожных рецепторов. Из приведенного выясняется, что у рабочих, имевших контакт со сланцевыми маслами, наблюдалось нарушение функционального состояния кожи неспецифического характера, что может послужить основой для возникновения специфических поражений кожи.

У обследованных нами 1193 рабочих мы обнаружили различные кожные заболевания, течение которых под влиянием сланцевых масел было более тяжелым и длительным (*Acne vulgaris*, *Psoriasis vulgaris* и *Lupus erythematodes*).

С целью предупреждения рецидивов кожных заболеваний, возникших под действием сланцевых масел, мы рекомендовали переменить работу только тем больным, у которых были фотоэкзема, токсический меланодерматит или обширный фолликулит. При более легких формах заболеваний кожи мы ограничивались частичными профилактическими мероприятиями (регулярный врачебный осмотр, уменьшение контакта с маслами, регулярное использование защитно-очищающих средств и пр.) и местным лечением. Это касается и тех больных кератозом, у которых очаги болезни были плоскими, неинфильтрованными и без пигментаций, а также у больных кератоаканомой, мы считали необходимым применять более радикальные меры (экцизию и близкофокусное рентгенооблучение). Из профилактических мероприятий мы обращали особое внимание на усовершенствование индивидуальных защитных средств и попеременное использование различных защитно-очищающих кожу средств из соображений, что длительное применение одного и того же защитно-очищающего кожу средства может в свою очередь содействовать развитию сенсibilизации кожи.

7. Выводы

1. Повторный и длительный контакт со сланцевыми маслами может вызывать воспалительные, дистрофическо-пролиферативные (бластоматозные) изменения кожи у некоторых — сдвиг реакции кожи в сторону сенсibilизации.

Характерным для патологических процессов кожи, вызванных сланцевыми маслами, является полиморфизм поражений с преобладанием воспалительных и дистрофических изменений над дистрофическо-пролиферативными (бластоматозными) и наличием незначительных симптомов, типа профессиональных примет.

2. Из профессиональных поражений кожи чаще всего наблюдались дерматит и масляный фолликулит. У некоторых рабочих встречается фотосенсibilизация (фотоэкзема, расстройство пигментации, меланодерматит), профессиональный кератоз и папилломатоз. Наиболее часто дерматит обнаруживался у тех рабочих, которые имели контакт с различными легкими фракциями сланцевых масел, а фолликулит, фотоэкзема, меланодерматит и кератозы чаще наблюдались у рабочих, имевших контакт со средними и тяжелыми фракциями сланцевого масла.

3. Комплексное исследование, включающее люминесцентный анализ и функциональные пробы при наличии даже минимальных симптомов дает возможность ставить ранний диагноз кожных поражений, что обеспечивает своевременное применение профилактических мер для предупреждения более обширных и более тяжелых кожных поражений.

4. Учитывая незначительное число аллергических заболеваний кожи, возникших под влиянием сланцевых масел, и преобладание ортоэргических кожных изменений, мы рассматриваем сланцевые масла как обычные раздражители, которые на известном фоне и в определенных условиях могут быть причиной как явной, так и латентной аллергии.

5. Попадание на кожу сланцевых масел — повторно и длительно — оказывает неблагоприятное влияние на течение некоторых дерматозов и является причиной более затяжного и тяжелого заболевания.

6. В этиологии и патогенезе профессиональных кожных заболеваний, кроме сланцевых продуктов, имеют значение и другие вредные факторы, индивидуальные особенности кожи у рабочих, а также различные заболевания, не имеющие профессионального характера (эпидермомикозы, фокальные инфекции и др.).

7. Из профилактических мероприятий, которые должны обеспечить предупреждение профессиональных повреждений кожи у рабочих, первостепенное значение имеют дальнейшая автоматизация производственного процесса и его герметизация, а также применение личной профилактики, в частности различных защитно-очищающих кожу средств при условии их чередования и правильного применения.

III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

I. Методика исследований

а) Общая характеристика подопытных животных и опытных групп.

Для экспериментальных исследований было взято 147 кроликов, 17 морских свинок, 30 белых крыс и 216 белых мышей, всего 410 животных (в том числе и контрольные).

Для проведения опытов выбирались взрослые здоровые кролики обоего пола весом 1500—1800 г, морские свинки весом от 300 до 400 г, белые крысы — от 100 до 150 г и белые мыши — от 20 до 25 г.

Перед опытом проводилось наблюдение за поведением животных при нормальном корме. Все животные во время проведения опытов содержались в одинаковых условиях, причем каждый вид их пользовался соответствующей нормой питания. Кролики получали 300 г сена, 120 г овощей и 150 г зерна; морские свинки — 60 г сена, 100 г овощей и 35 г зерна; белые мыши — 7 г зерна, 1,0 г белого хлеба, 5 г молока, 1 г дрожжей, и белые крысы — 0,2 г рыбьего жира, 0,2 г дрожжей, 3 г овощей, 6 г

травы, 15 г крупы, 5 г мяса, 8 г молока, 2 г сена. 15 г овса, 0,2 г поваренной соли и 0,6 г мела.

б) Сланцевые масла, использованные для опытов и методика проведения опытов

Для исследования брались сланцевые масла из комбината Кохтла-Ярве: камерная смола, генераторное масло средней и тяжелой фракций.

Данные анализа этих масел, проведенного в лаборатории комбината Кохтла-Ярве, приведены в таблице 42.

Таблица 42

Характеристика сланцевых масел

Фракция сланцевых масел	Т° кипения	Вязкость	Содержание в %/%	
			фенола	серы
Камерная смола	61°	1,2	6—8	0,6—0,9
Тяжелая фракция генераторного масла	153°	6,5	15—20	0,8—1,0
Средняя фракция генераторного масла	118°	2,6	12—15	0,8—1,0

В эстонской генераторной смоле по Н. М. Томсону (1951) определены тысячные доли процента 3,4-бензпирена, а в камерной смоле — от нескольких сотых до одной десятой процента. О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1958) определили следующее минимальное содержание 3,4-бензпирена в эстонских сланцепродуктах: в средней генераторной смоле — 0,004 %, в смоле из опытной установки с твердым теплоносителем — 0,015 % и в камерной смоле — 0,17 %.

Все кролики и морские свинки находились во время проведения опытов в индивидуальных клетках. Кроликам в течение одного года смазывали испытуемым веществом при помощи металлического зонда внутреннюю поверхность уха, а морским свинкам, белым крысам и белым мышам смазывали люмбо-сакральную поверхность кожи два раза в неделю в течение 6 месяцев.

За динамикой процесса изменения кожи у кроликов велось наблюдение в течение 2½ лет, у морских свинок и крыс — в течение одного года и у белых мышей до 8 месяцев с начала опыта.

в) Исследование подопытных животных

До начала опыта производилась оценка состояния подопытного животного, причем в протоколе отмечалось наименование испытуемого вещества, номер серии, вид животного, номер жи-

вотного, пол, вес и тип подопытного животного по Ковалевскому (см. протокол опыта).

Протокол опыта с подопытными животными (схема): категория опыта, группа опыта, вид подопытного животного и номер его, пол, вес, тип животного (по Ковалевскому). Общее состояние, подвижность, поведение, аппетит, описание туловища, головы, глаз, ушей, шеи, спины, области живота, груди, конечностей.

В протоколе опыта отмечались изменения общего состояния животного, веса, положения шерсти, а также макроскопические изменения на месте нанесения испытуемого вещества. О макроскопических изменениях делалась отметка на схеме, изображающей ухо кролика, причем при наличии бластоматозных изменений фиксировалось место, вид и величина новообразования. Измерение опухоли производилось один раз в месяц. При этом определялись длина, ширина и высота опухоли, из этих показателей высчитывалось среднее арифметическое (средний диаметр опухоли). Кроме того, измерение опухоли производилось каждый раз до и после начала медикаментозного воздействия на подопытных животных (гексоний, новокаин, бром, кофеин) и перед хирургическим повреждением различных частей нервной системы.

г) Исследование функционального состояния кожи

аа) Электротермометрия

Для измерения температуры кожи мы пользовались отечественным универсальным электротермометром ВТУ-М (892—58), что дает возможность измерять температуру кожи с точностью до 0,2 градуса. Электротермометрия проводилась симметрично на местах воздействия сланцевых масел во внутренней и наружной поверхности уха, в области груди и ректально. При наличии бластоматозных изменений электротермометрия проводилась на 2 участках опухоли, у границы ее и перифокально на расстоянии 1 см от края опухоли.

Электротермометрию делали перед началом опыта, в латентном периоде, в период пребластоматоза и интенсивного роста бластоматозных изменений, в стадии стабилизации и прогресса опухолей, а также на малигнизированных бластомах.

При электротермометрических измерениях мы исходили из возможности, что электротермометрия, как один из показателей функционального состояния кожи, может отразить степень поражения кожи сланцевыми маслами, в частности бластоматозного изменения.

бб) Определение электропроводимости кожи. Электрометрия кожи, то есть измерение электропроводимости кожи, производилась при помощи аппарата, сконструированного по типу аппарата С. К. Розенталя в учебной мастерской Тарту-

ского государственного университета. Аппарат присоединяется к току электросети с помощью стабилизатора. Измерения выполнялись при напряжении 7 вольт. Индифферентный электрод (с подложенным куском марли, смоченным в водопроводной воде) фиксировался на внутренней поверхности одного уха, активный электрод (смоченный в 1% растворе едкого натрия — на внутренней поверхности испытуемого уха. Измерения производились у кроликов с малигнизированными новообразованиями через минутные промежутки в течение 5 минут.

Электрометрические измерения кожи проводились как на здоровой коже, так и на месте воздействия сланцевых масел, а при опухолевом процессе — на границе опухоли и вокруг нее. Электрометрические измерения производились перед началом опыта со сланцевыми маслами, при преблестоматозе, в период интенсивного роста опухоли, в стадии стабилизации и регресса и в период малигнизации.

д) Хирургическое повреждение периферической и центральной нервной системы

аа) Хирургическое повреждение нейрорецепторного аппарата кожи (циркумцизия) Для изучения действия хирургического повреждения нейрорецепторного аппарата кожи на обеих внутренних поверхностях уха термокаутером делался кольцеобразный разрез шириной в 5 мм, глубиной 2 мм, с диаметром кольца до 3 см. Такой разрез нейрорецепторов кожи позволяет наблюдать ее реакцию в условиях трех видов повреждения на месте иннервации: непосредственно на месте повреждения нейрорецепторного аппарата, в участке, расположенном ближе к корню уха, вне непосредственного повреждения и к периферии от кольцеобразного разреза, в денервированной области.

бб) Влияние воздействия нейротомии на реакцию кожи.

Чтобы изучить действие нейротомии на реакцию кожи, препарировался *Nervus auriculotemporalis* и термокаутером выжигался отрезок нерва в 2 см длиной. Повреждение нерва давало возможность следить за реакцией этого участка кожи в течение длительного времени (до полной регенерации поврежденного нерва в условиях неполной его денервации).

е) Влияние фармакологического воздействия на нейротрофику

аа) Фармакологическое воздействие на вегетативную нервную систему. При изучении фармакологического воздействия на вегетативную нервную систему применялся препарат гексоний. Его впрыскивали подопытным животным под кожу из расчета 0,1 до 1,0 мг на 1 кг веса повторно от 20 до 30 раз. По данным Щадурского (1959) гексоний в дозах

0,1 мг/кг веса оказывает некоторое блокирующее действие на вегетативные ганглии, а доза 1 мг/кг веса блокирует все ганглии.

бб) Фармакологическое воздействие на периферическую и центральную системы.

Для изучения фармакологического воздействия на периферическую и центральную нервную систему применялся 0,25% раствор новокаина. Раствор вводили подкожно и повторно от 15 до 20 раз кроликам одной серии на том участке кожи, куда наносили сланцевое масло.

Во второй серии опытов мы впрыскивали раствор новокаина паравerteбрально в область шейных ганглий с одной стороны, в третьей серии — раствор вводился внутривенно. Как известно, новокаин относится к электролитам. В биологических жидкостях он распадается на составные части — парааминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол (В. А. Бабичев, 1956).

До последнего времени зарубежные исследователи придерживались мнения, что после разложения новокаина он утрачивает свои фармакологические свойства.

В настоящее время работами русских и зарубежных исследователей установлено, что продуктам гидролиза новокаина свойственны в той или иной мере те же фармакологические свойства, что и новокаину.

На высокую чувствительность к новокаину нервной ткани и на нейротропность последнего одним из первых указал А. В. Вишневский. Из наблюдений С. П. Протопопова (1954) следует, что нервные проводники способны «вычерпывать» новокаин даже при минимальном его содержании в инфильтрируемых тканях. Как известно, центральная нервная система обладает значительно большей чувствительностью к новокаину, чем рецепторы и периферические нервные волокна. Имеются наблюдения о «нормализующем» действии новокаина на возбудимость коры мозга у человека (Н. И. Лепорский, 1952; Н. Г. Петрова, 1954). О действии новокаина на центральную нервную систему пишет П. М. Пенченко (1952). При подкожных введениях новокаина кроликам Т. М. Кучеренко и Г. И. Цобкалло (1953) установили, что в зависимости от дозы можно получить у животных как состояние двигательного торможения, так и возбуждения.

Для изучения влияния на центральную нервную систему опытным животным применялось повторно впрыскивание натриябензоата, кофеина и бромистого натрия от 20 до 30 инъекции.

Кофеин вводился под кожу в дозах 1—10 мг/кг веса тела, всего 20—30 раз. Воздействие на центральную нервную систему путем инъекции кофеина проводилось повторно как при испытаниях действия сланцевых масел, так и в контрольных группах.

По данным В. К. Федорова (1954), малые дозы кофеина ведут к усилению внутреннего торможения и повышению подвиж-

ности нервных процессов. Средние и большие дозы кофеина вызывают ослабление внутреннего торможения и снижение подвижности нервных процессов.

Бромистый натрий впрыскивался подопытным животным внутривенно повторно, в дозах 10 мг/кг веса, всего было сделано 20—30 инъекций.

Исследования в лаборатории И. П. Павлова, проводившиеся в течение 35 лет под его руководством, накопили огромный материал по действию бромистых солей на процессы торможения и, без сомнения, содействовали укоренению и развитию взглядов И. П. Павлова на биологическое значение процесса внутреннего торможения и — брома как фактора, укрепляющего этот процесс (М. К. Петрова, М. А. Усиевич, 1934, и др.). По данным Усиевича (1951), бромистый натрий, введенный в организм животного, способствует усилению процессов торможения в центральной нервной системе. Бромистый натрий совершенно не действует на процессы возбуждения центральной нервной системы в смысле их угнетения.

ё) Умерщвление и вскрытие подопытных животных и взятие материала для гистологического и гистохимического исследований

Через 2½ года после начала опыта кролики умерщвлялись путем введения 5—10 мл воздуха в ушную вену. Мыши умерщвлялись в конце опыта, продолжавшегося 8 месяцев, при помощи этилового эфира, а морские свинки через год после начала опыта.

После умерщвления производился внешний осмотр животного, причем особое внимание уделялось состоянию шерсти и макроскопическим изменениям на месте воздействия сланцевыми маслами. Затем вскрывалась брюшная полость и грудная клетка. Внутренние органы подвергались основательному осмотру и данные о макроскопических изменениях вносились в протокол вскрытия животного.

Для гистологического исследования брались кусочки ткани с места воздействия сланцевых масел и из внутренних органов. Кусочки ткани фиксировались в 10% растворе формалина, причем для нервной ткани мы брали 10% раствор нейтрального формалина. После соответствующей обработки ткани заключались в целлоидин или в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином и по ван Гизону.

Материал для гистохимического исследования получали с помощью биопсии у 43 кроликов спустя 24 часа, 1, 2, 3 и 4 недели, а затем при различных стадиях развития опухолей — до 2,5 лет с начала эксперимента. Фиксация исследуемого материала проводилась в растворах Вакер и Сагноу. Наряду с обычными гистологическими методами (окрашивание по ван Гизону, гематоксилин-эозином и тионином) проводился ряд гистохимических

исследований: определение углеводов по методу Mc Manus Hotchkiss, Hale метахромазия тионином, определение SH- и SS-групп по методу G. Findlay, определение липоидов при помощи судана III и судана черного, определение щелочных и кислых фосфатаз по методу G. Gomori.

При микроскопическом исследовании препаратов особое внимание уделялось определению воспалительных, дистрофических и бластоматозных изменений кожи на месте воздействия сланцевыми маслами, а также выявлению дистрофических и бластоматозных изменений во внутренних органах.

2. Морфологические изменения кожи у животных в результате действия сланцевых масел

Опыты на кроликах

а) Реакция кожи на воздействие камерной смолы.

В настоящей главе приведены результаты исследования морфологических изменений кожи уха кролика под действием камерной смолы.

Гистологический поперечный срез уха кролика № 1 контрольной группы (рис. 17): эпидермис ограничен от соединительной ткани почти прямой линией, так как фолликулы здесь не развиты. Шиповидный слой эпидермиса состоит из 2—3 рядов круглых, веретенообразных и полигональных клеток; над ним находится однорядный зернистый слой с едва заметными гранулами кератогиалина. Роговый слой относительно толще других слоев эпидермиса. В собственно коже видны овальные и треугольные клетки соединительной ткани. Коллагенные волокна окрашены интенсивно и расположены пучками в различных направлениях. В собственно коже наблюдаются единичные сальные железы и кровеносные сосуды. На срезе наружной поверхности уха видно, что граница эпидермиса и соединительной ткани является волнообразной, роговый слой эпидермиса немного тоньше, а слой соединительной ткани толще, чем на внутренней поверхности уха. Встречаются во множестве разрезы фолликулов вдоль и поперек. Одновременно видны большей частью различного калибра кровеносные сосуды.

Морфологические изменения уха кролика, подвергнутого воздействию камерной смолы, показаны на рис. 18—32.

После однократного воздействия камерной смолой наблюдаются макроскопические изменения в виде воспалительного отека с последующей незначительной эритемой и шелушением. (Серия опытов 2).

Первичная реакция кожи на воздействие камерной смолы проявляется в повреждении эпидермиса, где становятся заметными некробиотические изменения (хроматолиз ядра клетки, вакуольная дистрофия и пикноз ядра). На месте действия смолы в соединительной ткани отмечались признаки острого воспаления (легкий отек, инфильтрация лейкоцитами и расширение поверхностных кровеносных сосудов). Спустя 24 часа после воздействия камерной смолы в коже возникали гиперрегенеративные изменения, что выражалось в увеличении ядра клеток и образовании новых волосяных фолликулов. Одновременно, в результате гиперрегенеративных изменений кожи, наблюдалось утолщение эпидермиса вдвое-втрое, причем регрессия таких изменений совершалась в течение 12—18 дней. В этих опытах обращало на себя внимание неравномерное окрашивание соединительной ткани на том же месте кожи.

Результаты исследований тех кроликов, кожа которых повторно подвергалась действию камерной смолы, показывают, что в этих случаях воспалительные явления оказались интенсивными у всех кроликов этой группы (покраснение, отек с последующим шелушением).

Гистологический срез уха кролика № 2с, подвергавшегося 7-дневному воздействию камерной смолы, представлен на рис. 18.

Рис. 18. Эпидермис внутренней поверхности уха неравномерно утолщен до 8—9 рядов клеток. Эпителий утолщен также в области фолликулов волос. В неравномерно окрашенной соединительной ткани наблюдаются воспалительные очаги со скоплением клеток (лейкоциты и круглые клетки) и расширением кровеносных сосудов. Эпидермис наружной поверхности уха утолщен в меньшей мере, здесь также отмечается скопление лейкоцитов и лимфоцитов.

Гистологический срез уха кролика № 2д, подвергнутого 14-дневному действию камерной смолы, представлен на рис. 19.

Рис. 19. Граница между эпидермисом и собственно кожей внутренней поверхности уха кролика является волнообразной. Утолщенный эпидермис в нескольких местах вдаётся в глубь соединительной ткани. Эпителий значительно утолщен вследствие пролиферации клеток; в бороздках эпителия, вдавленных в соединительную ткань, отмечается гиперкератоз. В подэпителиальной соединительной ткани заметно скопление лейкоцитов и лимфоцитов.

Из вышеуказанного следует, что в ухе кролика, подвергавшегося воздействию камерной смолы в течение 14 дней, развивается диффузная и очаговая гиперплазия эпителия с накоплением кератина и острыми воспалительными изменениями в подэпителиальной соединительной ткани.

Гистологический срез уха кролика № 2е, подвергавшегося 21-дневному воздействию камерной смолы, представлен на рис. 20.

Рис. 20. На срезе внутренней поверхности уха видна очень волнистая граница между эпидермисом и соединительной тканью; гиперплазированный эпителий округленными очагами вдаётся в соединительную ткань. Соединительная ткань местами окрашена светлее и здесь можно отметить воспалительную реакцию скопления лимфоцитов и плазматических клеток.

На наружной поверхности уха эпидермис утолщен, число рядов клеток может достигать до 4—6. Соединительная ткань здесь окрашена неравномерно и воспаление является незначительным; наблюдаются лишь небольшие скопления клеток лимфоцитов и фибробластов.

Из вышеуказанного следует, что после 21-дневного воздействия камерной смолой на кожу уха кролика гиперплазия эпителия бывает выражена сильно. В соединительной ткани отмечается размножение клеток, характерных для подострого воспаления (лимфоциты, плазмоциты, фибробласты).

Гистологический срез уха кролика № 1, подвергавшегося 28-дневному воздействию камерной смолой.

Эпидермис внутренней поверхности уха отделяется от соединительной ткани сильно волнистой линией и эпителий вдаётся во многих местах очагами вглубь соединительной ткани. Гиперплазированный эпителий покрыт мощными ороговевшими массами. Местами эпителий под ними утончен; в некоторых местах роговые массы отделились от более глубоких слоев эпителия. В соединительнотканном слое кожи наблюдаются очаги хронического воспаления, состоящие из гиперплазированных клеток (лимфоцитов и плазмоцитов). Глубже в соединительной ткани видны многочисленные срезы фолликулов волос и отдельные гиперплазированные сальные железы.

Из приведенного видно, что после 28-дневного воздействия камерной смолой на кожу уха кролика в гиперплазированном эпителии заметны более обширные изменения (неравномерная гиперплазия эпителия с сильным ороговением и явлениями воспаления). В соединительной ткани кожи наблюдаются очаги из пролиферирующих клеток.

Гистологические изменения уха кролика № 1, подвергавшегося 35-дневному воздействию камерной смолой.

Эпителий внутренней поверхности уха кролика отделен от соединительной ткани сильно волнистой линией. Гиперплазированный эпителий местами вдаётся вглубь соединительной ткани; отмечается усиленное ороговение. В соединительной ткани видны воспалительные очаги из пролиферирующих клеток. Более глубоко в соединительной ткани встречаются разрезы фолликулов волос. Местами видны кистоподобные образования с роговыми массами в центре.

Сильное выпячивание и образование складок эпителия указывает на способность его роста и в горизонтальном направлении, что, по мнению некоторых авторов (А. Граффи и др.), говорит об увеличенной автономности пролиферата и о расстройстве корреляции роста, ибо нормально рост эпителия происходит только в вертикальном направлении. По нашим наблюдениям это является одним из достоверных пребластоматозных признаков, так как в дальнейшем таким же образом происходит выпячивание бородавчатых или папилломатозных образований. Из опытов с камерной смолой выяснилось, что макроскопическое оформление бластоматозных образований начинается с третьего месяца опыта. Регулярно встречались троякого рода доброкачественные дистрофическо-пролиферативные образования: ороговевшие папилломы, новообразования типа кожного рога и кератоакантомы (см. рис. 31, 32, 33, 34).

В случаях папилломы на внутренней поверхности уха наблюдалось разрастание папилломатозной ткани, обычно с сильным ороговением. В соединительной ткани были видны поперечные разрезы гиперплазированных фолликулов волос, местами кисто-

образно расширенные и наполненные ороговевающей массой. В соединительной ткани имелись скопления лимфоцитов и плазмочитов. Привлекало внимание обильное снабжение кровеносными сосудами соединительной ткани под папилломатозными образованиями и обширное ороговение.

В случаях пролиферата типа кожного рога процесс ороговения начинается с отграниченной части гиперплазированного эпителия, без свойственных папилломе соединительнотканых сопочковых разрастаний.

В очагах, напоминающих кератоакантому, макроскопически можно было обнаружить узелкообразный, круглой формы пролиферат с наклоном к ороговению, причем регулярно наблюдалось углубление центральной части новообразования.

Гистологическая картина в этом случае напоминала переходящую форму из папилломы в плоскоклеточный рак без того, чтобы эпителиальные разрастания разрушали базальную мембрану. В случаях кератоакантомы привлекла наше внимание, кроме акантоза и ороговения, обширная воспалительная реакция в соединительной ткани под пролифератом.

Более длительное наблюдение за реакцией кожи (от 2 до 3 лет) позволяет нам в развитии всех трех вышеперечисленных доброкачественных пролифератов, вызванных воздействием камерной смолы, различить три не резко отграниченные стадии: интенсивный рост пролиферата, стабилизация и стадия регресса, что обычно можно связать с длительностью действия камерной смолы. У некоторых кроликов, через 18—24 месяца с начала опытов, обнаруживалась малигнизация пролифератов.

Интенсивный рост пролиферата под действием камерной смолы проявлялся обычно на шестом месяце опыта. Стабилизация роста пролифератов совершалась на 6—12 месяце, а регрессия пролифератов в большинстве случаев протекала в течение нескольких месяцев.

В дальнейшем дается морфологическая характеристика и приводятся микрофото папилломатозных пролифератов по их различным стадиям развития.

Папилломы уха кролика, вызванные камерной смолой, показаны на рис. 33 в период их интенсивного роста.

В прогрессирующей стадии роста опухолей наблюдается разрастание ткани, напоминающее цветную капусту, причем ороговение проявляется в меньшей степени. Для таких пролифератов характерно богатое снабжение кровью и сравнительно скорая тенденция роста. Гистологический срез одной такой папилломы в прогрессирующей стадии представлен на рис. 21.

Для гистологической картины характерно обилие митозов, богатое снабжение кровью и воспалительная реакция — наличие лимфоцитов и плазмочитов в соединительной ткани под папилломой.

В стационарной стадии наблюдается значительное уменьшение митозов, кровоснабжение папиллом также было меньшим. Макроскопически такие папилломы были более сухими. Повторные измерения папиллом показали, что они не увеличивались.

Срез внутренней поверхности уха кролика № 8 показывает, что с пограничной линии (между эпителиальной и соединительной тканями) соединительнотканые тяжи вдаются в эпителиальную ткань и покрыты сильно гиперплазированным многослойным и сильно ороговевшим эпителием (папилломатозные пролифераты).

На срезе наружной поверхности уха граница эпителия и соединительной ткани волнообразна. Эпителий немного утолщен. Соединительная ткань изменена мало.

В регрессивной стадии пролифераты становятся сухими, значительно уменьшаются в диаметре и вполне редуцируются.

Более подробный обзор регрессии пролифератов дают рис. 36 и 37 (кролик № 16).

Обращает на себя внимание характер гистологических изменений в очагах регрессии пролиферата и соединительной ткани под пролифератом (рис. 37, кролик № 16).

На срезе внутренней поверхности уха эпидермис ограничивается от соединительной ткани более или менее прямой линией. Вместо многочисленных сосочковидных разрастаний соединительной ткани образуются ее единичные крупные выпячивания, покрытые относительно тонким слоем эпителия. В непосредственной близости к эпителию в соединительной ткани обнаруживаются в изобилии гистиоциты и фибробласты. Такой соединительнотканной реакции не наблюдается в стадии интенсивного роста и стадии стабилизации папилломы.

В случаях малигнизации в папилломах имелись сильные воспалительные изменения, что морфологически проявлялось в инфильтрации корня папилломы, изъязвлении поверхности ее и в ускорении роста некоторых папиллом (рис. 38, кролик № 15).

При гистологическом исследовании в подэпителиальной части малигнизирующей папилломы обнаруживалась атипичность клеток и их ядер: несходство форм и величин клеток, неравномерное окрашивание протоплазмы, различная форма и величина ядер клеток, изменения хроматина, соотношения ядра и протоплазмы клетки, увеличение митозов и наличие патологических митозов. Обнаружился также инфильтративный рост клеток, разрушающий базальную мембрану. Гистологический срез одной такой малигнизирующей папилломы представлен на рис. 45 и 46. Кролик № 15.

Рис. 45. Граница эпидермиса с соединительной тканью на внутренней поверхности уха является неровной. Видны разветвленные соединительнотканые тяжи, они покрыты многослойным ороговевшим эпителием. Местами эпителий нерезко ограничен от соединительной ткани; отмечается проникновение разросшихся эпителиальных тяжей клеток в соединительную ткань. Соединительная ткань под папилломатозным образованием окрашена неравномерно, и в ней обнаруживаются скопления лимфоцитов и плазмочитов. На срезе наружной поверхности уха отмечается набухание коллагеновых волокон и неравномерное окрашивание соединительной ткани.

Только в единичных препаратах отмечалось наличие орого-
вевших цист в папилломатозных образованиях и явления малиг-
низации.

Кролик № 14. На срезе внутренней стороны уха соединительная ткань от-
граничивается от эпителии нерезко. Эпидермис многослойный, в нижних его
рядах ядра клеток богаты хроматином. Содержание хроматина значительно
уменьшается в верхних рядах клеток: здесь становятся видными крупинки кера-
тогиалина в цитоплазме. Изредка встречаются кистообразные образования,
которые, наполнены гомогенной, желтовато или красновато окрашенной мас-
сой (гиалиновые цисты). Поверхностные части гиперплазированного эпителия
обильно инфильтрированы (воспалительного характера клетками) лейкоци-
тами, — результат вторичной инфекции. Более глубоко на, внутренней сто-
роне уха в соединительной ткани находятся многочисленные эпителиальные
очаги с клетками различной величины, круглой, овальной и тяжеобразной
формы (атипичные эпителиальные клетки).

Д и а г н о з: неороговеющий плоскоклеточный рак.

Гистологический срез уха кролика № 32 (материал биопсии).

Эпидермис неравномерно утолщен и отграничивается от соединительной
ткани волнистой линией. Эпителиальные клетки имеют разнообразную форму
и величину. Ядра клеток также имеют различную величину и неравномерное
содержание хроматина.

Базальная мембрана во многих местах прорвана, и на внутренней стороне
уха можно видеть в разросшейся соединительной ткани эпителиальные очаги
различной формы и величины с атипичными клетками. Соединительная ткань
вокруг таких очагов является более светлой; здесь можно найти соединитель-
нотканые клетки в различных стадиях развития (лимфоциты, плазмочиты,
единичные тучные клетки).

Д и а г н о з: неороговеющий плоскоклеточный рак.

Гистологический срез уха кролика № 35 (материал биопсии).

Эпидермис внутренней стороны нерезко отграничивается от соединитель-
ной ткани. Эпидермис многослойный; неравномерно утолщенный; эпителиаль-
ные клетки имеют различную форму и величину. Содержание хроматина в
ядрах клеток также является различным. Базальная мембрана во многих
местах прорвана. Эпителиальные очаги опухоли различной формы и величины
находятся в глубине соединительной ткани; там же встречается и разраще-
ние слюнных желез. Гиперплазированная соединительная ткань под разрос-
шимся эпителием окрашена интенсивнее; в ней встречаются расширенные
капилляры и поперечные разрезы маленьких кровеносных сосудов. Более глу-
боко вокруг эпителиальных очагов соединительная ткань окрашена слабее,
и здесь можно видеть разросшиеся соединительнотканые клетки различной
стадии развития. Опухолевая ткань с атипичными клетками прорастает и на
наружную сторону уха.

Д и а г н о з: неороговеющий плоскоклеточный рак кожи.

Гистологический срез уха кролика № 20 (материал биопсии).

По всему срезу внутренней стороны уха кролика видны очаги опухоли
с атипичными раковыми клетками (клетки различной формы и величины,
ядра с различным содержанием хроматина, наблюдаются митозы). Соеди-
нительная ткань плохо окрашена по ван-Гизону; в ней можно видеть крове-
носные сосуды с тонким эндотелием. Эпидермис наружной стороны уха вол-
нистый. Соединительная ткань сравнительно интенсивнее окрашена, чем на
внутренней стороне уха в очагах опухоли.

Д и а г н о з: неороговеющий плоскоклеточный рак.

Гистологический срез уха кролика № 42 (материал биопсии).

На срезе внутренней стороны уха эпидермис отграничивается от соеди-
нительной ткани волнообразно. Наблюдается сильная гиперплазия эпителия.

Клетки эпителия отличаются своей величиной и содержанием хроматина. Местами виден хроматолиз. Базальная мембрана прорвана. В соединительной ткани отмечаются эпителиальные очаги различной формы и величины; клетки в них также отличаются по форме и величине, ядра клеток с различным содержанием хроматина, наблюдаются клетки в стадии деления. Соединительная ткань вокруг эпителиальных очагов окрашена светлее и здесь встречаются скопления клеток воспалительного инфильтрата. В гиперплазированном эпителии видны разросшиеся саленные железы.

Д и а г н о з: неороговеющий рак кожи.

Гистологический срез уха кролика № 43.

На внутренней стороне уха эпидермис утолщен до 8—10 рядов клеток. В гиперплазированном эпителии видны клетки различной формы и величины; в ядрах клеток — неравномерное содержание хроматина. Под эпителием базальная мембрана местами прорвана и соединительная ткань обильно инфильтрирована атипичными эпителиальными клетками различной величины (клетки с относительно большим ядром, различным содержанием хроматина; имеются клетки в стадии деления). Местами на поверхности опухолевого образования виден некроз и множество лейкоцитов. Соединительная ткань под гиперплазированным эпидермисом — более плотная, чем в очаге опухоли, окрашена интенсивнее. Здесь также можно найти скопления лейкоцитов, разрезы фолликулов волос и гиперплазированные саленные железы.

Д и а г н о з: неороговеющий плоскоклеточный рак.

Из вышеприведенного следует, что камерная смола в ряде случаев служит причиной перехода доброкачественной опухоли в плоскоклеточный рак. При этом, кроме эпителиальной ткани, активное участие в развитии ракового процесса принимает и соединительная ткань, о чем свидетельствует неравномерное окрашивание соединительной ткани, соединительнотканые клетки в различной стадии развития и другие признаки. При этом наблюдается различие в стадии малигнизации (дифференцировка клеток) в распространенности процесса.

Этим подтверждается мнение о том, что при развитии опухоли кроме камерной смолы (высокомолекулярных углеводов), имеют значение также и индивидуальные особенности организма подопытных животных. За это говорит и то, что, кроме неороговевшего плоскоклеточного рака, в ряде случаев в результате малигнизации возник ороговеющий рак кожи (кролики №№ 23, 11, 10, 22, 34, 40, 41 — опыты с камерной смолой).

Гистологический срез уха кролика № 23, подвергавшегося воздействию камерной смолы.

На коже внутренней стороны уха располагается ограниченный пролиферат типа папилломы, в эпителиальной части которого клетки и ядра являются атипичными (гипер- и гипохромазия, хроматолиз). Такие клетки местами располагаются concentрично, образуя в центре роговые жемчужины. В более глубоких слоях соединительной ткани находятся эпителиальные очаги из гиперплазированных саленных желез и в изобилии разрезы кровеносных сосудов различной величины с тонким эндотелием: здесь также наблюдается скопление клеток, характерных для воспаления. Соединительная ткань на наружной стороне уха окрашена неравномерно.

Д и а г н о з: малигнизированная папиллома с роговыми жемчужинами и хроническим пролиферативным воспалением.

Гистологический срез уха кролика № 10 (материал биопсии).

На срезе внутренней стороны уха находится папилломатозного типа про-

лиферат с сильным ороговением. Отмечаются клетки различной формы и величины со сравнительно большими ядрами, хроматин в которых расположен неравномерно. Видны митозы. В соединительной ткани и под пролифератом дальше от основного очага видны эпителиальные очаги различной величины и формы. Во многих таких очагах, где эпителиальные клетки разместились концентрическими кругами, видны роговые жемчужины. Кроме эпителиальных очагов на внутренней стороне уха в соединительной ткани отмечалась инфильтрация клетками пролиферативного типа. На срезе наружной стороны уха соединительная ткань окрашена неравномерно. Кроме того, в изобилии видны разрезы фолликулов волос, кровеносных сосудов и нервов.

Диагноз: малигнизированная папиллома спиноцеллюлярного типа с раковыми клетками и роговыми жемчужинами.

Гистологический срез уха кролика № 11.

Эпителиальные клетки внутренней поверхности уха сильно и неравномерно разрослись и вдаются глубоко в соединительную ткань, где находятся очаги, клетки которых точно так же как и сами очаги, имеют различную форму и величину. Встречаются клетки со многими ядрами и митозом. Местами клетки расположены в виде концентрических кругов с роговыми жемчужинами в центре. Вне описанного очага рака эпителий многослойный, эпителиальные клетки различной величины, ядра клеток с различным содержанием хроматина. Соединительная ткань утолщена; в ней можно видеть скопления клеток, характерных для воспаления, среди которых находятся и тучные клетки.

На срезе наружной стороны уха соединительная ткань волнисто отграничивается от эпидермиса вследствие гиперплазии эпителия. Там же, в соединительной ткани, находятся многочисленные воспалительные очаги пролиферативного типа.

Диагноз: ороговеющий плоскоклеточный рак с эпителиальной гиперплазией и хроническим воспалением пролиферативного типа.

Гистологический срез уха кролика № 22.

На срезах внутренней и наружной поверхности уха кролика в эпидермисе находится сильное разрастание атипичных эпителиальных клеток. Отмечался полиморфизм клеток и сравнительно большие ядра их с различным содержанием хроматина. Встречалось деление клеток и одиночные роговые жемчужины. Соединительная ткань окрашена неравномерно. В ней встречались гиперплазированные салыные железы. Как в ткани опухоли, так и в соединительной ткани уха видны скопления клеток воспалительного характера.

Диагноз: плоскоклеточный ороговеющий рак.

Гистологический срез уха кролика № 34 (материал биопсии).

На внутренней стороне эпидермис гиперплазирован; встречаются очаги с атипичными эпителиальными клетками и роговыми жемчужинами. Местами видны кистообразные образования. В соединительнотканной части опухоли находятся скопления клеток воспалительного характера. Немного дальше от очага опухоли видны гиперплазированные салыные железы, поперечные разрезы фолликулов волос и утолщение эпидермиса. Здесь соединительная ткань окрашена интенсивнее, бедна клетками и наблюдается гиалинизация.

Диагноз: плоскоклеточный ороговеющий рак кожи.

Гистологический срез уха кролика № 40.

На срезе внутренней поверхности уха видна очень сильная гиперплазия эпителия. Базальная мембрана во многих местах прорвана. Эпителиальные тяжи с разросшимися атипичными клетками вдаются глубоко в соединительную ткань. Ядра клеток здесь различной величины и различным содержанием хроматина; встречаются клетки в стадии деления (митоз и амитоз). Отмечаются также роговые жемчужины. На срезе наружной стороны уха также находятся скопления атипичных клеток и роговые жемчужины.

Диагноз: ороговеющий плоскоклеточный рак кожи.

Гистологический срез уха кролика № 41 (материал биопсии).

Вследствие неравномерного утолщения эпидермиса граница между ним и соединительной тканью неровная. Эпителиальные клетки — различной формы и величины; ядра клеток содержат неодинаковое количество хроматина. Базальная мембрана прорвана. В соединительной ткани находится множество эпителиальных очагов, в которых ядра клеток различной величины, а клетки находятся в стадии деления; имеются и единичные раковые жемчужины.

Из представленных препаратов видно, что кроме неороговевающего рака кожи сланцевые масла, содержащие высокомолекулярные углеводороды, могут вызывать ороговевший рак кожи. У некоторых кроликов отмечались различные стадии дифференциации опухоли, как в случаях неороговевающего, так и ороговевшего рака кожи. Наблюдались также переходные формы из неороговевающего в ороговевшую форму рака. Из первичного очага рака отмечались метастазы в регионарные лимфатические узлы на шее кролика и отдаленные метастазы в легкие и печень (рис. 39 и 40).

Наблюдалась спонтанная регрессия неороговевающего рака кожи, сопровождавшаяся соответствующими гистологическими изменениями в очаге рака и в ближайшей его окружности (фото 41 и микрофото 42, 43).

Гистологический срез внутренней стороны уха кролика № 13 (материал биопсии).

Эпидермис отграничивается от соединительной ткани неравномерно. Места, где видны гиперплазированные участки кожи, которые покрыты многослойным эпителием. В этой области клетки эпидермиса различной величины и содержание хроматина в ядрах клеток неравномерное. Местами имеются очаги, в которых эпителиальные клетки помещены концентрически и эпителий отграничивается от соединительной ткани нечетко. Под разросшимся эпителием соединительной ткани видны расширенные кровеносные сосуды, вокруг которых имеются клетки, характерные для пролиферативного хронического воспаления. Наблюдается пролиферация соединительной ткани, в которой видно множество фибробластов (молодая соединительная ткань). На разрезе наружной стороны уха видно, что соединительная ткань окрашена неравномерно, и в ней находится множество фолликулов волос и кровеносных сосудов кожи.

Диагноз: плоскоклеточный рак с началом ороговения в стадии регрессии.

В опухолях, вызванных камерной смолой, отмечалось обилие митозов (рис. 46, 47) в очагах рака, и в частности — патологических митозов. Наиболее часто обнаруживались биполярные митозы, несколько реже мультиполярное и асимметричное деление клеток. Наряду с роговыми жемчужинами в очагах рака наблюдались и гиалиновые жемчужины, которые отличались от роговых как по своей окраске, так и по гистологической структуре. Для роговых жемчужин особенно характерной является концентрическая структура, а для гиалиновых жемчужин — гомогенность. Окрашивание тех и других менялось и было то базофильным, то ацидофильным. В случаях образования роговых жемчужин отмечалось как нормальное ороговение, так и паракератоз, более интенсивное окрашивание ядер клеток и наличие пикнотических ядер.

Регрессивные изменения в очагах рака были разные. Кроме роговых и гиалиновых жемчужин, наблюдался гиалиноз одиночных эпителиальных клеток (наличие сильно контурированных клеток с звездоподобным ядром). Иногда в очагах рака отмечалась вакуольная дегенерация и образование пузырьков, наполненных серозной жидкостью. В раковых клетках наблюдались вакуоли, имелись также и некротические очаги (образование детрита). Вместе с тем отмечалась инфильтрация полинуклеарными клетками вокруг поврежденной ткани. В соединительнотканной строме рака регулярно обнаруживалось расширение капилляров и инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами. В соединительной ткани доминирующими оказались фиброциты, ибо скопление фибробластов отмечалось главным образом в редуцирующихся очагах опухоли. Кроме того, наблюдалось неправильное и более светлое окрашивание соединительной ткани рака, наличие тромбоза кровеносных сосудов, гиалиноз соединительной ткани в единичных случаях, склерозирование соединительной ткани, капсулирование очагов опухоли. Все эти явления можно рассматривать как скирротические изменения.

В быстрорастущих очагах рака наблюдалось уменьшение инфильтрации лимфоцитами и плазмócитами по сравнению с медленно растущими очагами рака и доброкачественными опухолями. Сравнительно незначительной оказалась реакция ткани в метастазированных очагах рака.

Сводка результатов

1. Однократное нанесение камерной смолы на кожу кролика вызывает временную первичную реакцию повреждения эпидермиса (некробиотические изменения) и гиперрегенеративные процессы, а в соединительной ткани кожи — острое воспаление.
2. Повторное и более длительное нанесение камерной смолы на кожу кролика вызывает стойкую диффузную и очаговую гиперплазию эпителия, формирование доброкачественных опухолей (преканцерозного состояния) и в некоторых случаях — образование рака кожи у подопытных животных.

б) Изменения соединительной ткани под действием камерной смолы на кожу уха кролика

Динамика изменений клеточных элементов субэпидермальной соединительной ткани

После 24-часового воздействия камерной смолой в субэпидермальной соединительной ткани отмечалось скопление полинуклеарных клеток. Наиболее часто скопление названных клеток отмечалось вокруг маленьких кровеносных сосудов (периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация).

На коже, подвергавшейся воздействию камерной смолой повторно в субэпидермальной соединительной ткани отмечалось более интенсивное скопление полинуклеаров, чем при однократном воздействии. За первые недели опыта отмечалась также активизация элементов соединительной ткани (более четкое контурирование клеток и исчезновение их отростков), что рассматривается А. А. Заварзиным и др. как дедифференциация (рис. 25, 26). Со второй недели опыта, кроме названных воспалительных изменений, появились также и лимфоциты (рис. 27). На третьей неделе опыта обычно проявлялась фибробластическая реакция и при этом отмечалось замещение острых воспалительных процессов пролиферативными воспалительными изменениями (увеличение количества фибробластов и гистиоцитов, рис. 28).

В пребластоматозной стадии обратило на себя внимание значительное уменьшение количества клеточных элементов в субэпидермальной соединительной ткани кролика, подвергавшегося воздействию маслом камерной смолы. Сравнительно меньшей оказалась пролиферация клеток соединительной ткани как в случаях папиллом в стадии интенсивного роста, так и в очагах опухоли, находившейся в стационарной стадии развития (рис. 21).

В субэпидермальной соединительной ткани в случаях малигнизации папиллом была обнаружена интенсивная воспалительная реакция — увеличение количества лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических и тучных клеток (рис. 22). В перечисленных случаях привлекало внимание закономерное увеличение количества тучных клеток, причем наиболее интенсивным оно было в области так называемого инвазионного фронта и не всегда было связано с увеличением клеточных элементов, которые находились в этом очаге.

В. Симпсон (W. Simpson) и В. Крамер (W. Kramer) (1943) считали, что скопление тучных клеток является защитной реакцией против опухоли. Мукополисахариды, вырабатываемые тучными клетками, по мнению Симпсона и Крамера, используются для построения основного вещества дермы и предотвращают деполимеризацию этого вещества, необходимую для инфильтративного роста эпителия. Таким образом, тучные клетки в какой то мере как бы сдерживают инвазивный рост эпителия. Дж. Опп (J. Orr) (1938) отмечает, что скопление тучных клеток может появляться в дерме и при воздействии на кожу различных канцерогенных веществ. Поэтому, вряд ли есть основание полагать, что реакция тучных клеток специфически связана с каким-либо определенным канцерогеном. Б. Силвен (B. Sylven) и Л. Ларсон (L. Larson) (1948) считают, что гепарин, выделенный тучными клетками, может связываться с канцерогенными полициклическими углеводородами и с другими ароматиче-

скими соединениями, и такое связывание приводит к детоксикации наносимого на кожу вещества (цит. Ю. М. Васильев, 1961).

П. А. Боговский (1961) наблюдал многочисленные тучные клетки в собственно коже мышей именно в тех случаях, когда в эпидермисе отмечались явления неравномерной очаговой гиперплазии или обнаруживались начальные стадии развития рака. В далеко зашедших случаях злокачественных опухолей тучных клеток было значительно меньше и они почти полностью отсутствовали при наличии обширных гнойнонекротических язв. По мнению автора возможно, что опухоли начинали разрастаться особенно бурно в тех случаях, когда защитные силы организма ослабевали, на что указывает немногочисленность тучных клеток. С другой стороны, не исключена возможность, что атипичные разрастания эпидермиса до тех пор не переходят в активно растущие опухоли, пока соединительная ткань оказывает сопротивление, что, наряду с другими защитными процессами организма, выражалось и в скоплении тучных клеток.

Результаты наших экспериментальных исследований подтверждают связь скопления тучных клеток в субэпителиальной соединительной ткани со специфическим действием канцерогенного раздражителя, на что указывают и результаты опытов с чистыми канцерогенными раздражителями (Орр и другие авторы). Недостаточность фактических данных не позволяет в настоящее время сделать вывод о механизме возникновения тучных клеток и дать оценку их значению в канцерогенезе.

Характер изменений соединительной ткани в стадии инфильтративного роста более подробно описывает М. Я. Васильев (1961). Действие канцерогенов, содержащих высокомолекулярные углеводороды (в том числе и сланцевые масла), описывают Л. Ф. Ларионов, Л. М. Шабад, П. А. Боговский и др. По нашим наблюдениям у кроликов, внутреннюю поверхность уха которых подвергали воздействию камерной смолой при инфильтративном росте индуцированных опухолей в области инвазивного фронта, сильной фибробластической реакции не отмечалось.

Ряд данных свидетельствует о том, что в процессе инфильтративного роста имеет место сложное взаимодействие между опухолевой и окружающей тканью, причем важной ступенью такого взаимодействия является пролиферация соединительной ткани.

Процессы, происходящие в первые дни после трансплантации, могут служить удобным объектом для изучения механизмов инвазии опухоли в окружающие ткани. В самом деле, уже в первые часы после пересадки имплантированный фрагмент опухоли полностью некротизируется, а новый опухолевый узел возникает из злокачественных клеток, иммигрировавших в воспалительный инфильтрат. Данные Ю. М. Васильева показывают, что этим процессам инфильтративного роста сопутствует и бла-

сопутствует начальное воспаление, а затем пролиферация соединительной ткани. Все эти факты хорошо согласуются с высказанной гипотезой, согласно которой пролиферация соединительной ткани играет важную роль и при инвазионном росте опухолей (М. Ю. Васильев, 1961). При этом проявляется связь между реакцией ткани и клетками рака на определенной стадии дифференциации и между обширностью дистрофических изменений.

В случаях большей дифференциации очагов рака отмечается и более сильно выраженная тканевая реакция, которая выражается в скоплении полинуклеаров, лимфоцитов и плазмочитов (рис. 24). В поверхностных слоях обширно изъязвленных очагов рака наблюдалось скопление лейкоцитов (результат вторичной инфекции), рис. 29, 30. Следует отметить, что в раковых опухолях с атипичными клетками (фибробласты очага рака; рис. 24, 29, 31) тканевая реакция отсутствует, а активность клеток соединительной ткани снижается.

В начале регрессии наблюдалась частичная клеточная инфильтрация соединительной ткани опухоли (рис. 42, 43). При дальнейшем развитии процесса отмечалась сильная реакция соединительной ткани с большим количеством фибробластов (рис. 44).

Между характером клеточных элементов и распространенностью регрессивного процесса в папилломе и кожном раке наблюдалась определенная взаимосвязь, при этом наблюдалось обилие фибробластов. Это в свою очередь указывает на то, что в регрессии добро- и злокачественных экспериментальных опухолей существенное значение имеет реактивность соединительной ткани.

Морфологию регресса экспериментальных опухолей разрабатывали Л. Ф. Ларионов, Л. М. Шабад и др. В доступной нам литературе не имеется данных, рассматривающих морфологические изменения в стадии регресса опухолей кожи, индуцированных сланцевыми маслами.

Из опытов на кроликах с камерной смолой выяснилось, что одновременно с малигнизационным процессом отмечалась почти полная инволюция индуцированных доброкачественных опухолей (папиллом). При этом была найдена сильная фибробластическая реакция в субэпидермальной соединительной ткани папиллом, эта реакция почти полностью отсутствовала в очагах малигнизации.

Различный характер и распространенность фибробластической реакции при различных фазах развития опухолевых очагов имеет большое значение для распознавания опухолевого процесса. Дальнейшее более подробное изучение должно выяснить ее значение при диагнозе, выборе лечения и прогнозе кожного поражения.

Наблюдаемые в окружности опухолей изменения многие авторы рассматривают как распад опухоли, и не считают это специфической противоопухолевой реакцией.

Одним из весьма характерных ранних изменений соединительной ткани, вызываемых канцерогеном, являются изменения межклеточного вещества и нарушение коллагенообразования. Такие нарушения обнаруживаются при применении методов окраски, выявляющих волокна соединительной ткани (окраска по ван Гизону).

Дж. Опп (1938) наблюдал на коже мышей, смазываемой канцерогенами, превращение коллагеновых волокон в поверхностных, а затем и в глубоких слоях дермы в тонкие фибриллы, обладающие слабыми светопреломляющими свойствами.

Л. М. Шабад (1947) определяет изменения дермы, вызываемые канцерогенами (постепенное утолщение дермы и исчезновение в ней границ между отдельными слоями), как прогрессирующую склерозирующую дермопатию.

В опытах Г. Проди и Ц. Мальтони (G. Prodi и C. Maltoni, 1957) были изучены изменения, развивающиеся при смазывании канцерогенными углеводородами кожи различных экспериментальных животных. У всех животных канцероген вызывал в дерме качественно сходные изменения, которые были количественно выражены тем сильнее, чем сильнее была степень гиперплазии эпителия, покрывающего эти участки. Изменялись тинкториальные свойства волокон, а также их структура. Компактное расположение волокон постепенно заменялось более разрозненным и беспорядочным их расположением.

Ц. Мальтони (1962) наблюдал, что в регрессирующих или стационарных опухолях и в экспансивно растущих доброкачественных опухолях базальная мембрана кожи была неповрежденной, в то время как при прогрессирующих экспансивно растущих опухолях и при инфильтративно растущих опухолях, как злокачественных, так и доброкачественных, базальная мембрана была разрушенной или отсутствовала. Вокруг регрессирующих опухолей субэпителиальная соединительная ткань подвергалась склерозу; вокруг стационарных опухолей соединительная ткань подвергалась лишь незначительному фиброзу. Вокруг развивающихся опухолей соединительная ткань была рыхлой и сильно васкуляризированной (незрелая соединительная ткань).

Уже после первых смазываний кожи камерной смолой коллагенные волокна окрашивались неравномерно.

Для соединительной ткани, находящейся по периферии доброкачественных опухолей в стадии усиленного роста, характерным является рыхлость и хорошее кровоснабжение. В стационарной стадии роста опухоли на периферии их наблюдался умеренный фиброз. На периферии капсулированных раковых оча-

гов мы нашли значительный фиброз, который рассматривается нами как скирротический процесс, изолирующий раковый очаг от окружающей ткани. В противоположность этому при регрессивной стадии развития кожного рака и папилломы мы обнаружили в непосредственной близости к опухолям молодую соединительную ткань. В этом отношении результаты наших исследований расходятся с данными Ч. Мальтони, по которым при регрессивной стадии развития опухолей наблюдается сильный фиброз.

В метастазах, расположенных ближе к опухоли, отмечалось образование соединительнотканной капсуляции и наличие склеротических изменений (на ухе). Названные явления почти полностью отсутствовали в отдаленных метастазах (в легких и печени).

Мы имели возможность следить за реакцией ткани вблизи метастазов в легкие и печень, причем выяснилось, что на границе ракового очага и паренхиматозного органа наблюдаются признаки субхронического и хронического воспалений. В таких воспалительных очагах преобладали лимфоцитарные элементы. Воспалительная реакция отмечалась более интенсивно в очаге метастаза печени (см. рис. 40) и была слабее выражена в очаге метастаза в легком (см. рис. 39).

При сравнительном анализе результатов исследований мы нашли, что реактивные изменения клеток в отдельных метастазах были выражены слабее, чем в первичном очаге рака. Однако атипичность клеток рака в отдельных метастазах отмечалось чаще, чем в первичном очаге рака.

Кровеносные сосуды плоскоклеточного рака были исследованы К. Тиршом (K. Thiersch, 1865 г.), Э. Гольдманом (E. Goldmann, 1912 г.) и многими другими авторами. По данным К. Тирша раковая ткань сама регулирует необходимое для питания кровоснабжение. Автор пишет: «Сильно развитая кровеносная система транспортирует в опухоль и защитные вещества организма, при этом развивается воспалительная защитная реакция и может наступать даже спонтанное выздоровление».

Вопрос о развитии кровеносных сосудов в опухолях, индуцированных высокомолекулярными углеводородами, был исследован многими авторами.

Детальных данных о развитии кровеносных сосудов в опухолях, вызванных сланцевыми маслами, в литературе нам не удалось найти.

У кроликов, подвергавшихся воздействию камерной смолы, через 24 часа можно было в этой области отметить сильную гиперемию (расширение капилляров и мелких кровеносных сосудов субэпидермальной соединительной ткани).

Начиная со второй недели опыта, в связи с уменьшением острого воспаления мы нашли сужение мелких кровеносных со-

судов и в связи с развитием пролиферативных изменений образование новых кровеносных сосудов. Особенно отчетливо это проявлялось как в стадии формирования доброкачественных опухолей, так и в периоде интенсивного роста их; особенно богатое развитие кровеносных сосудов отмечалось в подопухолевой соединительной ткани.

В определенной мере обнаруживалась взаимосвязь между интенсивным ростом опухолей и снабжением опухолей кровеносными сосудами; особенно хорошим кровоснабжением обладали скорорастущие папилломы. Значительное уменьшение кровоснабжения обнаружилось в стадии стабилизации опухолей и при малигнизации их.

Но все же в регрессивных очагах опухолей обычно мы отмечали хорошее кровоснабжение.

Более отчетливые данные о кровеносных сосудах в субэпителиальной ткани кожи, подвергавшейся воздействию сланцевыми маслами, на различных стадиях развития кожного процесса представлены на микрофотограммах (рис. 21, 22, 42). Из них видно, что в коже, подвергавшейся воздействию сланцевыми маслами, имеются обширные изменения кровоснабжения субэпидермальной ткани. В этих изменениях отражается активность кожного процесса на различных стадиях развития опухолей, вызванных сланцевыми маслами.

Приходится согласиться с точкой зрения Л. Ф. Ларионова (1959) о том, что при развитии опухоли и при увеличении количества клеток разрастания кровеносных сосудов, обеспечивающих их питание, не происходит.

В результате этого клетки опухоли, по сравнению с окружающей тканью, попадают в более неблагоприятные условия питания и, соответственно закону приспособления, они начинают перестраиваться — образуется новый тип обмена веществ и возникает предраковое состояние, причем клетки, находящиеся более длительное время в плохих условиях питания, преобразуются в истинные клетки рака.

Сводка результатов

1. Весьма характерными ранними изменениями соединительной ткани, вызываемыми сланцевыми продуктами, являются изменения межклеточного вещества и нарушение коллагенообразования.
2. На коже, подвергавшейся повторному воздействию камерной смолой, отмечалось замещение острых воспалительных процессов пролиферативными воспалительными изменениями.

3. В пребластоматозной стадии обратило на себя внимание значительное уменьшение количества клеточных элементов в субэпидермальной соединительной ткани.
4. Степень фибробластической реакции, возникающей в коже, подвергавшейся воздействию сланцевых продуктов, является характерной для отдельных стадий опухолевого процесса.

в) Реакция кожи на действие тяжелой фракции генераторного масла

Опыты с тяжелой фракцией генераторного масла производились на 47 кроликах.

Уже однократное нанесение на кожу тяжелой фракции сланцевого генераторного масла служило причиной возникновения воспалительных изменений.

Повторное смазывание кожи кролика генераторным маслом вызывало в области воздействия в первые недели опыта легкую эритему, отёк кожи и последующее шелушение (дерматит легкой степени), а также преходящее выпадение шерсти (депиляция). Начиная со второго месяца опыта, острые явления дерматита ослабевали и заменялись шелушением фолликулярного типа; на третий месяц опыта следовало возникновение фиброэпителиальных опухолей (папилломы и кожные рога). При гистологическом исследовании в первые недели опыта находили некротические изменения в поверхностных слоях эпидермиса, а в собственно коже — характерные для острого воспаления признаки (отёк поверхностной части собственно кожи, расширение поверхностных кровеносных сосудов и капилляров, лейкоцитарная инфильтрация и др.). Начиная со второго или третьего месяца опыта такая воспалительная реакция кожи под действием тяжелой фракции генераторного масла значительно уменьшалась и заменялось гиперпластическими изменениями эпидермиса (акантоз эпидермиса, сильный фолликулярный гиперкератоз, особенно в области волосяных фолликулов, и хроническо-пролиферативными изменениями соединительной ткани). Обращает на себя внимание циклическое развитие гистологических изменений в области волосяных фолликулов в пребластоматозной фазе (повторная депиляция и регенерация, с последующим значительным утолщением и фолликулярным гиперкератозом в эпителиальной части волосяных фолликулов), что подтверждает связь возникших изменений фолликулярного аппарата кожи с опухолевым процессом, индуцированным сланцевым генераторным маслом тяжелой фракции. Активное участие соединительной ткани в развитии опухолевого процесса подтверждается нашими наблюдениями соединительной ткани поверхностной части собственно кожи в пребластоматозной фазе, это же указывают и K. Linser (1959), A. Graffi и H. Bielka (1959).

В развитии доброкачественных опухолей (папилломы и кожные рога), индуцированных тяжелой фракцией сланцевого генераторного масла, можно было различить три плавно сменяющихся фазы развития — период интенсивного роста, стабилизация и инволюция доброкачественных опухолей. В этом отношении результаты наших исследований более близки к описанным в литературе в случаях кератоакантомы (М. Ф. Глазунов и Г. А. Блинова, 1960). По нашим данным у кроликов в папилломах, индуцированных тяжелой фракцией сланцевого генераторного масла наблюдались только доброкачественные изменения, а впоследствии при более длительном исследовании большего количества подопытных животных, подвергавшихся воздействию теми же маслами, мы установили малигнизацию опухолей (рис. 48, 49, 50). Малигнизация была определена у 4 кроликах из 47. В литературе подобных данных нам не удалось найти.

Кролик 156. В начале опыта общее состояние хорошее, шерсть чистая и гладкая, уши с хорошим кровоснабжением.

С 24/XI 1952 г. началось смазывание кожи кролика тяжелой фракцией сланцевого генераторного масла. На седьмом месяце опыта в области воздействия генераторным маслом возникли папилломы и кожный рог (всего 16 опухолей), большинство из них — с тенденцией к ускоренному росту (диаметр опухолей колебался от 0,2—4,0 см). На 19-ом месяце опыта оказалось, что в регрессивной папилломе у корня опухоли появились воспалительные изменения вместе с уплотнением корня опухоли и последующим изъязвлением (малигнизация). Обратила внимание распространенность некротического процесса, вследствие чего в первичном очаге рака образовалась неправильная язва с инфильтрированными и плотной консистенцией краями (рис. 48). На 22-ом месяце опыта на 5—8 см проксимальнее от очага рака у кролика можно было отметить возникновение трех узелков величиной с горошину и плотной консистенцией (местные метастазы). На 23-ем месяце на шее кролика под правым ухом образовались регионарные метастазы. Кролик погиб 9/II 1955 года в кахектическом состоянии.

Результаты вскрытия: упитанность слабая, шерсть взъерошенная, вес 1660 граммов. Верхушка правого уха отсутствует на протяжении почти 2 см. Ухо изъязвлено, край его утолщен, плотной консистенции. На внутренней поверхности уха, прямо на краю некротического участка, найден очаг рака, покрытый желтовато-коричневой корочкой диаметром в 2 см. На наружной поверхности уха имеется три узелковых образования диаметром в 2 см (местные метастазы). На шее правой стороны под подбородком пальпируются узеловатые образования плотной консистенцией диаметром почти в 5 см (регионарные метастазы). После удаления кожи в этой области обнаружилось шесть очагов метастаз размером в 1—2 см. в центре желтоватой, а на краях разреза с розовой поверхностью. При внутреннем осмотре в правой доли печени в нижней передней части нашелся узелок диаметром в 0,3 см с беловатой поверхностью разреза (метастаз в печени). При вскрытии грудной клетки в обоих легких субплеврально и также на поверхности разрезов около трахеи и пищевода обнаружались узелки размером в 0,1—1,5 см с беловатой поверхностью разрезов (отдельные метастазы рака.) Как в первичных, так и в метастатических очагах при гистологическом исследовании были найдены характерные признаки плоскоклеточного рака.

У кроликов 152, 157 и 164 на 20—24-месяце от начала опыта была установлена малигнизация папилломатозных образований

без метастазов. Как макроскопические, так и микроскопические изменения у этих кроликов не отличались от описанных у кролика 156.

Интересным в наших исследованиях оказалось обилие регрессивных изменений в очагах рака и реакция ткани на периферии опухоли. В виде регрессивных изменений отмечались: пикноз ядра клеток опухоли, изменения соотношения ядра и протоплазмы, возникновение вакуолей и обширный некроз в очагах рака. Отмечалась реакция ткани в периферических участках очагов рака, причем экссудативные изменения предшествовали изменениям соединительной ткани и превалировали над ними. На периферии очагов рака, индуцированных генераторным маслом тяжелой фракции, мы находили между клетками опухоли в большом количестве нейтрофильные лейкоциты, маленькие лимфоциты, мононуклеары и гистиоциты. Реакция ткани на экссудативные изменения проявлялась в изобилии волокнистой ткани и в склерозировании волокнистых элементов, вследствие чего можно говорить об инкапсулировании очагов рака, индуцированных тяжелой фракцией сланцевого генераторного масла, аналогично очагам рака, индуцированным камерной смолой.

Результаты наших опытов показывают, что сланцевое генераторное масло тяжелой фракции оказывает на кроликов бластомогенное действие. Доброкачественные опухоли наблюдались у всех подопытных животных, а малигнизация только у 4 кроликов.

Большую чувствительность кроликов к некоторым фракциям нефти в смысле бластомогенного действия описывают I. Nieger и D. L. Woodhouse (1952); однако об аналогичном действии сланцевых масел пока данных в литературе не нашли.

С теоретической точки зрения представляют интерес наши исследования патогенеза опухолей, отмеченных у этих кроликов. Установленные нами изменения опухолевого процесса у кроликов оказались похожими на признаки описанных случаев кератоакантомы.

Сводка результатов

1. Нанесение тяжелой фракции генераторного сланцевого масла на кожу кроликов вызывало у всех животных воспалительные и бластоматозные изменения в коже.
2. В развитии опухолей наблюдались не слишком резко различавшиеся стадии: латентный период, период роста, стабилизация, регрессия опухолей и малигнизация их.
3. Гистологические исследования показали, что в развитии опухолей имеет значение как воспалительная, так и соединительнотканная реакция.

Опыты на белых мышах

Опыты (соавторы Л. П. Нурманд и Л. А. Кальяс), проведенные с генераторным маслом и камерной смолой на 146 белых мышах, показали, что их накожное применение вызывало нарушение общего состояния подопытных животных. У белых мышей увеличивалась моторная подвижность в течение нескольких минут до получаса, после чего реакция животных на внешнее раздражение понижалась. Нарушалось питание мышей, потеря в весе колебалась в пределах от 2 до 8 граммов, будучи наибольшей у мышей, смазанных камерной смолой.

Большинство белых мышей (82,9%) погибло до окончания опытов (6 месяцев). Раньше всего погибли мыши, которых смазывали генераторным маслом средней фракции. Долше всех жили мыши, смазывавшиеся камерной смолой; 17 из них жили более 6 месяцев. Все три сланцевых продукта вызывали патологические изменения на месте смазывания. Макроскопически на смазанной коже, начиная со второй недели опыта, повторно возникала временная алоpecia, которая превращалась в стойкую плешивость через 2—3 месяца.

Одновременно на смазанной коже появлялись легкая эритема, отдельные эрозии, корочки и мелкое шелушение (дерматит). После третьего месяца у 7 мышей образовались папилломы (от всех трех продуктов). У семи мышей, смазанных камерной смолой, на месте смазывания образовались покрытые коркой язвы с инфильтрированными краями.

Микроскопически все три сланцепродукта вызывали в смазанной коже следующие изменения: через три месяца после начала опытов появлялось утолщение эпидермиса (гиперкератоз и акантоз), частичная атрофия и уменьшение числа волосяных фолликулов, а также их частичное запустение. В отдельных случаях наблюдалась клеточная инфильтрация собственно кожи. Начиная с 4—5 месяца, возникало истончение эпидермиса и уплощение сосочкового слоя кожи; одновременно относительно утолщался роговой слой, волосяные фолликулы совершенно отсутствовали или же их эпителиальный слой был атрофирован.

В собственно коже в отдельных случаях наблюдался гиалиноз соединительной ткани.

После 6-го месяца от начала опытов эпидермис был атрофирован, сосочковый слой утолщен, волосяные фолликулы отсутствовали совершенно.

Все три сланцепродукта вызывали рост папиллом (у 7 мышей). Генераторное масло тяжелой фракции и камерная смола вызвали у 6 мышей гиперплазию эпителия с склонностью к инфильтративному росту и клеточную инфильтрацию в собственно коже, что мы склонны рассматривать, как преканцерозное состояние. Плоскоклеточный рак был определен у 7 мышей, сма-

занных камерной смолой, причем у одной из них был метастаз в легком.

У всех подопытных мышей наблюдались патологические изменения внутренних органов. Чаще всего были поражены легкие: у 141 (96,6%) мышей возникло очаговое воспаление легких, а в альвеолах были найдены отслоившиеся эпителиальные клетки, фибрин, эритроциты и лейкоциты (см. рис. 94).

У 142 (97,3%) мышей была поражена печень. Чаще всего встречалась клеточная инфильтрация, атрофия печеночных клеток и дистрофические изменения печени (мутное набухание, жировое перерождение и амилоидоз). Встречалась клеточная инфильтрация — как очаговая, так и диффузная: она состояла преимущественно из лимфоцитов.

Амилоидоз печени наблюдался одновременно с амилоидозом селезенки и почек, а в другом случае и надпочечников.

Патологические изменения селезенки найдены у 102 (69,0%) мышей. Преобладал амилоидоз, сопровождавшийся уменьшением лимфатической ткани. В отдельных случаях были утолщены капсула и трабекулы. Особенно часто встречался амилоидоз селезенки у мышей, смазанных камерной смолой.

Изменения в почках были констатированы у 37 (66,4%) мышей, причем наиболее часто встречались амилоидоз и хронический нефрит. Обнаруживались и дистрофические изменения в виде мутного набухания и жирового перерождения, а также некrobiотические изменения в эпителии гломерул.

Поражения других органов были найдены только у единичных мышей, смазывавших тяжелым генераторным маслом: встречались миокардит, хронический панкреатит и амилоидоз надпочечников.

а) Вредное действие тяжелой фракции генераторного сланцевого масла на кожу белых мышей

Опыты с тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла проводились на 52 белых мышах.

Подопытные мыши были разделены на две группы (I и II группа). Для 39 мышей I группы был назначен нормальный корм (см. методику работы), а для 13 мышей II группы, качественно недостаточный корм (вода и овес).

В первой группе исследование проводилось по сериям 1, 2 и 3, в которых число мышей было от 10 до 15, а во второй группе была одна серия, в 13 мышей. Вес подопытных мышей колебался от 18 до 25 г, причем в продолжение опытов мы отмечали потерю веса от 2 до 6 граммов у мышей во всех сериях. Время опыта, равное 6 месяцам, пережили только 6 мышей. Из них в первой серии была 1 мышь (погибла на 7 месяце), во второй серии тоже

1 мыш (на 8 месяце), а в третьей серии пережили 4 мыши. Они погибли на 8 месяце.

Значительно скорее смерть наступила у тех подопытных мыш, которые находились в течение опыта на качественно недостаточном корме. В этой группе все мыши умерли в течение опыта на 1—4-м месяце.

В результате смазывания кожи подопытных животных тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла появились значительные изменения в общем состоянии этих животных. В течение 15—30 минут после смазывания у них наблюдалось повышение, а затем понижение моторной активности, аппетит уменьшался, вес падал, наступало кахектическое состояние и смерть.

Макроскопически у мыш первой группы и первой серии на месте смазывания кожи наблюдались алопеция и дерматит (эритема, шелушение и образование корок).

Микроскопически на месте смазывания кожи в течение первых недель опыта были установлены воспалительные изменения, а на втором месяце опыта утолщение эпидермиса (гиперкератоз и акантоз) вместе с частичной атрофией волосяных фолликулов. Начиная с четвертого месяца опыта, наступало утончение эпидермиса, уплощение фолликулов, с одновременным утолщением рогового слоя, полное отсутствие волосяных фолликулов или наличие их с атрофическими эпителиальными клетками. У одной мыш этой серии (№ 8) наряду с атрофией кожи была клеточная инфильтрация, гиперплазия эпителия и возникновение новообразования типа папилломы.

У подопытных животных во второй серии как микроскопические, так и макроскопические изменения в общем были сходны с изменениями, констатированными в первой серии опытов. Но клеточная инфильтрация фолликулов собственно кожи отмечалась здесь сравнительно чаще (4 случая). Папиллома образовалась в этой серии опытов только у одной мыш (№ 28). У этой мыш около папилломы в собственно коже была найдена сильная клеточная инфильтрация.

В третьей серии первой группы, где макроскопические изменения не отличались от данных первой серии, отмечалось сравнительно чаще возникновение атрофии кожи. Объясняется тем, что в этой серии подопытные животные жили в течение более продолжительного времени, чем в первых двух сериях опытов. Образование преанцерозы было отмечено здесь только в одном случае (мыш № 15).

Во второй группе (с качественно недостаточным кормом) наряду с макроскопической алопецией сравнительно часто наблюдалось появление эрозий и корок. Утончение эпидермиса здесь встречалось значительно чаще, чем в прежних сериях (у 9 мыш из 13), причем атрофии кожи не предшествовало утолщение кожи, наблюдавшееся у мыш прочих серий. Пре-

канцерозное состояние было у одной мыши (№ 15). В собственно коже у одной мыши (№ 16) была обнаружена гиалинизация соединительной ткани в начальной стадии вместе с атрофией кожи и незначительной клеточной инфильтрацией.

Из внутренних органов подопытных животных больше всего патоморфологическим изменениям были подвержены легкие. Во всех сериях подавляющее большинство мышей погибало вследствие воспаления легких. По своей патоморфологической картине оно напоминало бронхо-сепсис подопытных животных. При этом в альвеолах легких находили фибрин, отслойку эпителиальных клеток и форменные элементы крови (эритроциты и лейкоциты). Без патологических изменений легкие были только у двух мышей.

У мышей различных групп и серий в характере воспаления легких существенных различий не наблюдалось. Из других внутренних органов патоморфологическим изменениям часто подвергалась также и печень. Часто встречалась атрофия клеток печени, нередко вместе с диффузной и очаговой клеточной инфильтрацией и некрозом. Клеточную инфильтрацию находили не только между печеночными клетками, но и в интерстициальной соединительной ткани, особенно вокруг кровеносных сосудов. При выяснении характера клеточной инфильтрации находили чаще клетки лимфатической ткани. В значительно меньшей мере встречались дистрофические изменения печени — паренхиматозная и жировая дистрофия.

Сравнительно меньше патологических изменений наблюдалось в селезенке (у 28 мышей из 52 обнаружилось патологические изменения в селезенке). Чаще отмечалось уменьшение участия лимфатической ткани. В единичных случаях наблюдалось утолщение капсул и трабекул селезенки. В некоторых случаях (второй серии первой группы № 28 и № 29) отмечалось увеличение числа больших, светлых с сегментированным ядром клеток лимфатической ткани (мегакариоциты).

Поражение почек встречалось приблизительно у $\frac{1}{3}$ всех случаев. Из морфологических изменений чаще всего встречался амилоидоз почек (вместе с амилоидозом селезенки и в некоторых случаях — печени).

Из дистрофических изменений была отмечена паренхиматозная и жировая дистрофия и некробиотические изменения в гломерулах и эпителии почек.

Заболевание других внутренних органов было установлено только в единичных случаях: гиперемия мозга и мозговых оболочек у двух мышей (I группа, I серия №№ 8, 3, 2, 4), диффузный миокардит I группа, III серия, мышь № 3), хронический панкреатит у одной мыши (I группа, I серия, № 2), амилоидоз надпочечников в одном случае (I группа, III серия, № 14).

Сводка результатов

1. Опыты на белых мышцах с тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла показали, что названное масло, нанесенное на кожу белых мышей, вызывает у них изменения общего состояния организма. Вначале у мышей повышалась моторная активность, что продолжалась от нескольких минут до получаса, а затем она падала и наступало понижение реакции мышей на внешние раздражители. В течение опытов мыши становились апатичными, питание их нарушалось, вес понижался (потеря веса на 2—6 г) и подопытные животные умирали в большинстве случаев на 3, 4 или 5-м месяце опыта, в некоторых же случаях на 1—8-м месяце. Скорее погибали те мыши, которые в течение опыта получали качественно неполноценный корм. Ни одна из мышей не прожила дольше 6 месяцев после начала опыта.
2. Нанесение тяжелой фракции генераторного сланцевого масла на кожу белых мышей вызывало на месте смазывания макроскопические изменения. У белых мышей, начиная со второй недели опыта, на месте смазывания появлялась временная алопеция, за которой следовал рост новой редкой шерсти. За повторной алопечией следовало, начиная со второго месяца опыта, окончательное выпадение шерсти. Одновременно с алопечией на месте смазывания наблюдалась бледная эритема, одинокие эрозии, корочки и мелкие чешуйки. Эрозии и корочки отмечались наиболее часто у тех мышей, которые получали недостаточный корм. У двух мышей (I группа, II серия, мышь № 28) образовались покрытые корочкой папилломы диаметром $\frac{1}{2}$ см.
3. Из микроскопических изменений в течение первых месяцев опыта отмечалась гипертрофия эпидермиса. Обычно эпидермис был утолщен на 2—4 ряда клеток. Наряду с этим имелся сравнительно толстый роговый слой (гиперкератоз) и акантоз, число волосяных фолликулов было значительно уменьшено, вместе с тем отмечались пустые и атрофичные фолликулы. Начиная с третьего месяца опыта, отмечалась атрофия эпидермиса и сравнительно толстый роговой слой. Бугорки кожи в таких случаях были более плоскими, фолликулы или отсутствовали вообще или были атрофичными. В некоторых случаях наблюдалась клеточная инфильтрация собственно кожи и гиалинизация соединительной ткани в начальной стадии. При помощи микроскопического исследования были установлены в одном случае папиллома, в двух — преанкероз.
4. Нанесение тяжелой фракции генераторного сланцевого масла на кожу белых мышей вызывало морфологические изменения во внутренних органах. Наиболее часто встречались патологические изменения в легких (у 50 мышей). Самым частым

оказалось очаговое воспаление легких, которое наблюдалось у 43 мышей; у 5 мышей была установлена гиперемия легких и у 3 перибронхиальная клеточная инфильтрация. По частоте патоморфологических изменений следующим органом являлась печень (патоморфологические изменения имелись у 48 мышей). Чаще всего наблюдались атрофия и клеточная инфильтрация печени, сравнительно реже встречались дистрофические изменения (паренхиматозная и жировая дистрофия) и амилоидоз печени.

Изменения селезенки наблюдались у 28 мышей. Реже отмечалось утолщение капсулы и трабекул, уменьшение участия лимфатической ткани и наличие больших светлых клеток (мегакариоцитов).

Изменения почек наблюдались у 19 мышей. Более частыми патоморфологическими изменениями оказались амилоидоз почек и хронический нефрит вместе с дистрофическими изменениями в почках. Только в одном случае отмечена клеточная инфильтрация сердечной мышцы.

Опыты на морских свинках

У всех подопытных свинок (15 морских свинок) после смазывания кожи сланцевыми маслами возрастала моторная активность, которая продолжалась от нескольких минут до получаса. Упитанность за время опытов не менялась.

На месте смазывания сначала образовались корочки, состоящие из волос, склеенных сланцепродуктами. После 4-й недели опыта возникала кратковременная алопеция, сопровождавшаяся явлениями дерматита (краснота, эрозия, чешуйки и корочки). Опухолей у морских свинок не наблюдалось.

При гистологическом исследовании были найдены утолщенный эпидермис, опустевшие с атрофированным эпителием волосяные мешочки и клеточная инфильтрация в собственной коже.

Изменения внутренних органов были отмечены в легких, печени и почках только у 4 свинок, смазанных тяжелым генераторным маслом (у двух — очаговая пневмония), у 1 — хронический нефрит и у 1 — дистрофический процесс в печени.

Сводка результатов

1. Нанесение сланцевых масел на кожу морских свинок вызывало у всех подопытных животных воспалительные изменения в коже.
2. Развития опухолевого процесса ни у одной из морских свинок не наблюдалось, что указывает на резистентность этого вида животных к образованию индуцированного опухолевого процесса.

Опыты на белых крысах

Опыты, проведенные с генераторным маслом и камерной смолой на 30 белых крысах, показали, что их накожное применение вызывает нарушение общего состояния подопытных животных (увеличивалась моторная активность в продолжение времени от нескольких минут до получаса, после чего реакция на внешнее раздражение понижалась).

Все сланцевые продукты вызвали патологические изменения на месте смазывания (макроскопически — легкая эритема, отдельные эрозии, корочки, мелкое шелушение и временная алопеция; микроскопически — гиперкератоз, акантоз и в собственно коже клеточная инфильтрация). Развития опухолевого процесса ни у одной из белых крыс не наблюдалось.

3. Гистохимические изменения кожи животных в результате действия сланцевых масел

а) Изменения нуклеиновых кислот

Рядом исследователей было установлено, что акридиновый оранжевый образует с нуклеиновыми кислотами комплексные соединения, которые отличаются друг от друга по характеру и цвету флуоресценции в зависимости от типа нуклеиновой кислоты. Комплексы этого флюорохрома с двуспиральной ДНК дают зеленую флуоресценцию, а с рибонуклеиновыми кислотами — ярко-красную (М. Н. Мейсель, 1951; L. Bertalanffy и J. Buckis, 1956).

Есть основания предполагать, что флуоресцентная цитодиагностика окажется средством, более доступным для быстрого определения рака, чем обычная методика по Пананиколау. В 1956 г. Л. Берталанффи (L. Bertalanffy) вместе со своими сотрудниками предложил использовать для флуоресцентной цитодиагностики акридин оранжевый в качестве флюорохрома. С тех пор эта методика стала очень широко применяться. Флуоресцентный метод цитодиагностики рака, дающий цитохимическую характеристику клеток, является дополнением к известным методам выявления морфологических особенностей злокачественных клеток.

Дж. Хикс и Е. Маттей (1955) исследовали флуоресценцию фиксированных тканей после окрашивания замороженных и парафиновых срезов акридиновым оранжевым. Флуоресценция при этом была ярко красной или совсем отсутствовала; ядра флуоресцировали оранжевым цветом и четко выделялись на фоне других компонентов тканей, флуоресцирующих желтым или зеленым цветом.

Авторы пришли к выводу, что красная флуоресценция акридинового оранжевого связана с появлением полимерных катионов красителя при повышении концентрации флуорохрома в растворе. Шюммельфедер и его сотрудники показали, что в спиртовом растворе акридиновый оранжевый связывается с нуклеиновыми кислотами двумя способами: 1) путем образования электростатических солевых связей и 2) в результате действия сил межмолекулярного сцепления.

Метод выявления нуклеиновых кислот акридинового оранжевого (по Берталанффи и Биккису) был использован нами у 43 кроликов.

С помощью замораживающего микротомы мы получили свежие срезы. Последующая фиксация производилась в смеси уксусной кислоты со спиртом (жидкость Карнуа).

Исходные растворы: 1) 0,1% раствор акридинового оранжевого в дистиллированной воде; 2) раствор Кребса-Рингера. Непосредственно перед использованием рН исходной среды Кребса-Рингера доводился до 6,0—6,5 путем добавления 0,1 м раствора Na_2HPO_4 . Одна часть исходного раствора акридинового оранжевого разбавлялась 9 частями раствора Кребса-Рингера с рН 6,0—6,5.

Метод: 1) Срезы покрывались раствором краски при комнатной температуре на 15 мин. или на больший срок. 2) После удаления раствора краски фильтровальной бумагой, на срезы наливался буферный раствор Кребса-Рингера. Затем срезы наклеивали на покровное или предметное стекло. Исследование производилось под флуоресцентным микроскопом в синем свете.

Ядра (ДНК) при этом были окрашены в зеленый цвет, нуклеиновые кислоты (РНК) ядрышек и цитоплазмы — в красный; волокнистая соединительная ткань в зеленый.

Содержание рибонуклеиновой кислоты в коже мы исследовали сначала перед воздействием камерной смолы у 43 кроликов. Затем через 24 часа и на 7, 14, 21, 28 и 35-ые дни с начала опыта, а также и в периоде формирования опухолевого процесса в различных стадиях его развития.

Результаты наших исследований показывают, что под действием камерной смолы совершаются большие изменения в обмене рибонуклеиновых кислот кожи. Уже через 24 часа после действия маслом концентрация цитоплазматических рибонуклеиновых кислот повышается и достигает максимума на 3—6 неделе опыта. Более интенсивные изменения концентрации рибонуклеиновых кислот отмечаются в формирующихся волосяных фолликулах и очагах рака кожи.

Х. Туру (1959, 1961) при помощи гистохимического метода исследовал изменения в коже более детально (в том числе и изменения нуклеиновых кислот) у белых мышей под действием камерной смолы и фенолов сланца.

Опыты были проведены в трех сериях на 128 белых мышах, на кожу которых дважды в неделю наносились обыкновенная камерная смола, дефенолированная камерная смола или сланцевые фенолы. Продолжительность опытов составляла 1, 4, 8, 15, 30 и 60 дней. Материал, взятый для исследования, фиксировали в 96° спирто-глицериновом растворе, заключали в парафин и окрашивали по Браше и Фельгену.

Во всех трех сериях опытов наблюдали повышение содержания рибонуклеиновой кислоты (РНК), которое было особенно выражено при воздействии дефенолированной и обыкновенной смолы. В случаях воздействия сланцевых фенолов содержание рибонуклеиновой кислоты было меньше. Начиная с 4 дня опытов с дефенолированной камерной смолой, когда утолщение эпидермиса было еще слабо выражено, наблюдались значительные увеличенные ядрышки с повышенным содержанием РНК. Ядрышек с описанными изменениями в опытах, проведенных с обыкновенной смолой, наблюдалось меньше и еще меньше в опытах со сланцевыми фенолами. Различия в содержании дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ядер клеток эпителия во всех трех сериях опытов были незначительны.

При сравнении результатов исследований Х. Туру с полученными нами результатами, выяснилось, что они в отношении изменений рибонуклеиновой кислоты являются схожими.

б) Изменение углеводов

Исследованиями Р. Стоутона и Т. В. Уельса (R. Stoughton и G. J. Wells), 1950 г., цит. по Э. Пирусу, было установлено наличие гликогена в нормальной здоровой коже, в роговом слое и в наружной оболочке шерсти, что подтверждается дальнейшими исследованиями других авторов. По данным О. Браун-Фалка (O. Braun-Falco) 1957 г., гликоген находится в незначительном количестве и в нервных клетках шиповидного слоя. Гликоген встречается в избытке также в фолликулах шерсти и в области выводных протоков потовых желез, в то время как роговой слой свободен от гликогена. Особенно в большом количестве ШИК-положительное вещество находится в наружной оболочке корней шерсти.

По данным литературы гликогена не находят в базальном клеточном раке кожи. Зато в спиноцеллюлярном раке кожи, особенно в центральной части его, находится чрезвычайно много гликогена растворимого в амилазе, тогда как наружные слои опухоли являются свободными от гликогена. В избытке гликоген находят в области роговых жемчужин (О. Браун-Фалк и др.).

Нами было исследовано содержание углеводов на коже у 43 кроликов; при этом мы пользовались обработкой препаратов по методу Мак Манус-Хотчкисса ((Mc Manus-Hotchkiss).

Хале (Hale), а для метахроматического окрашивания применялся тионин. Исследования проводились перед воздействием камерной смолой, затем через 24 часа и на 1, 14, 21, 28 и 35-й день опыта, а также и при формировании опухолевого процесса в различных стадиях развития.

По литературным данным легкая базофильность в области опухоли указывает на муциноидные изменения соединительной ткани. Отек и набухание соединительной ткани могут быть обусловлены действием фермента. Исследования Браун-Фалко указывают на увеличение ШИК-положительного вещества эпидермиса и ткани, прилегающей к собственно коже. В инвазионной зоне наблюдается увеличение метахроматического вещества как в шиповидном, так и в базальном слоях. Так как проба ШИК не всегда является показателем увеличения метахромазии, то, по мнению Браун-Фалко, метахроматическая субстанция состоит главным образом из мукополисахаридов. Названная субстанция часто оказывается гиалуронидазорезистентной, что говорит о наличии хондроитин-сульфата В.

В метахроматической субстанции в области инвазионного фронта присоединяются тучные клетки, это явление рассматривается как повышение защитной реакции организма, задерживающее деление клеток.

При помощи новых методов исследования установлено, что под субэпидермальной ШИК-положительной мембраной находится в большом количестве Хале-положительная субстанция.

По данным Браун-Фалко соединительнотканьные изменения на инвазионном фронте полностью связаны с увеличением активности аминопептидазы и являются признаком скопления в этой области различных протеолитических ферментов. Авторы считают, что преобразование основного вещества соединительной ткани в случаях рака кожи является непосредственным признаком увеличения протеолитической активности. Возможно, что протеолитические ферменты отщепляют мукополисахариды от протеинов. При этом можно ожидать увеличения метахромазии, так как эти вещества при освобождении от протеина становятся способными к полимеризации и обладают сильным отрицательным электрическим зарядом. Отсюда выясняется и более интенсивная базофильность соединительной ткани вблизи рака.

Составные части протеинов могут оказывать влияние и на связывание воды и на вязкость основного вещества. Сначала связывание воды является повышено и, таким образом, может развиваться муциноидное перерождение. Большое значение может иметь увеличение проницаемости кровеносных сосудов соединительной ткани в инвазионной зоне опухоли.

Автор приходит к заключению, что как при базальноклеточном, так и спиноцеллюлярном раке совершается большое разру-

шение основного вещества соединительной ткани, что, по всей вероятности, обуславливается протеинолитическим ферментом.

Гистохимические исследования по Мак Манус-Хотчкиссу у 43 кроликов показали, что при развитии предракового состояния отмечаются изменения в обмене углеводов. У контрольных животных наблюдалась положительная ШИК-реакция, главным образом в базальных оболочках. У подопытных животных, подвергавшихся воздействию сланцевых масел, в первые недели опыта отмечалось ослабление интенсивности положительной ШИК-реакции. При папилломатозных образованиях наблюдалось накопление нейтральных полисахаридов в ороговевших частях папиллом, а при малигнизации — вокруг роговой жемчужины.

в) Изменения сальных желез

При нанесении камерной смолы на кожу подопытных животных (кроликов) определялись изменения сальных желез и количество липоидов в данных участках кожи (перед началом воздействия камерной смолы, через 24 часа и на 7, 14, 21, 27, 35-й день воздействия и также в случаях образования бластоматозных изменений в различных стадиях опухолей).

Результаты проведенных исследований у 43 кроликов показывают, что воздействие камерной смолой вызывает обширные изменения в сальных железах кожи. В течение первых двух недель опыта наступила гиперплазия волосяных фолликулов, образование новых фолликулов, а также гиперплазия сальных желез.

Сравнительные данные изменений сальных желез кожи кроликов, подвергавшейся воздействию камерной смолы, представлены на микрофото 51, 52, 53, 54.

Из представленных микрофото видно, что в первую неделю опыта произошло численное увеличение волосяных фолликулов на внутренней поверхности уха, причем по сравнению с контрольными, сальные железы оказались значительно увеличенными.

В последующие недели опыта, как правило, отмечалась атрофия фолликулов. В пребластоматозной же стадии число фолликулов и их величина значительно уменьшалась и сальные железы полностью исчезали.

В доброкачественных опухолях отмечались только резидуальные следы сальных желез, причем в периферической части папиллом наблюдались иногда и гиперплазированные (опухольные) сальные железы. Такая же особенность проявлялась и в малигнизированных папилломах и при ороговевших и неороговевших формах рака кожи, в частности на границе ракового очага с гиперплазированным эпителием на том участке кожи, кото-

рый был смазан камерной смолой. Развития опухолевого процесса из эпителия сальных желез нам не удалось отметить ни у одного подопытного животного.

Также Э. В. Коудри (E. V. Cowdry), 1953, обнаружил, что живые клетки, которые находятся в стенке сальных желез, чрезвычайно редко дают начало развитию рака, несмотря на то, что они сравнительно в большой мере подвергаются непосредственному действию канцерогена, чем другие клетки.

В наших опытах обратила на себя внимание сильная гиперплазия сальных желез и увеличение их количества в первые недели опыта. Это явление можно объяснить проникновением высокомолекулярных углеводов в субэпителиальную соединительную ткань кожи, чем и создается возможность воздействия канцерогена на эпителиальную ткань. Значение сальных желез при проникновении высокомолекулярных углеводов в кожу подтверждается и результатами наших люминесцентно-микроскопических исследований (см. рис. 13, 14, 15, и 16).

На значение сала кожи при попадании сланцевых масел, содержащих высокомолекулярные углеводороды, в кожу рабочих, указывают и результаты исследований Н. М. Томсона (1951) и других.

Сводка результатов

1. Результаты проведенных исследований показывают, что воздействие камерной смолой вызывает большие изменения в сальных железах кожи.
2. В наших опытах обратила на себя внимание сильная гиперплазия сальных желез в первые недели опыта, в последующие же недели опыта, как правило, наблюдалась атрофия фолликулов.

г) Изменения липоидов эпидермиса

Исследование липоидов эпидермиса проведено на 43 кроликах, подвергавших воздействию камерной смолой (до воздействия, спустя 24 часа, на 7, 14, 21, 27 и 35-й день опыта, а также и в различных стадиях развития доброкачественных и злокачественных опухолей).

Результаты проведенных нами исследований показывают, что в первые недели опыта (на 1—14-й день) отмечалось повышение количества липоидов как в клетках основной ткани гиперплазированного эпителия (рис. 55), так и в суббазальной области, где среди соединительнотканых элементов находились липоиды в виде капелек. С третьей недели опыта в гиперплазированном эпителии наблюдалось значительное уменьшение количества липоидов клеток (см. рис. 56). Капельки жира снова видны в папилломатозных образованиях при окраске препаратов судан-черным и судан III-м (см. рис. 57). В очагах рака

регулярно наблюдалось крупнокапельное ожирение, чаще в тех частях папиллом, где кровообращение было неполноценным (ороговевшие папилломы). В очагах рака, как правило, встречалось крупнокапельное ожирение в тех местах опухоли, где наблюдались более обширные деструктивные изменения (см. рис. 58). Интересно, что в папилломах регулярно наблюдалось мелкокапельное, а в очагах рака крупнокапельное ожирение это указывает на то, что нарушение жирового обмена проявляется в клетках различно, в зависимости от стадии нарушения обмена веществ.

д) Изменения кератинизации эпидермиса (SH- и SS- группы)

С целью определения процесса кератинизации (определение SH- и SS-групп) был изучен материал биопсии кожи уха 43 кроликов, подвергавшихся воздействию камерной смолы. Увеличение скопления кератина отмечалось, начиная со второй недели опыта, и проявилось в утолщении рогового слоя и накоплении кератина в волосяных фолликулах.

Интенсивное образование кератина наблюдалось на третьей и четвертой недели опыта, а особенно интенсивно в пребластоматозной стадии (см. рис. 59, 60). В этой стадии ороговевшая часть гиперплазированного эпителия была значительно толще неороговевшей части эпителия, но тоньше, чем на третьей и четвертой неделях. В пребластоматозной стадии в гистологических препаратах было видно отделение ороговевших масс от эпителия и оставшиеся после этого, т. н. кератиновые кисты. На 35—40-й день опыта можно было обнаружить гиперплазию поверхности эпителия, которая по своей структуре оказалась близкой к папилломам, кожным рогам или кератоакантомообразным бластоматозным изменениям.

SH- и SS-группы встречались в большем количестве в поверхностных слоях папиллом (рис. 61); причем обнаружались очаги папиллом, в которых кератин был расположен в виде концентрических кружков более дистально на неороговевших частях эпителиальных клеток волосяных фолликулов (рис. 62).

Сравнительно более интенсивное скопление кератина обнаружилось в бластоматозных образованиях, похожих на кожный рог и кератоакантому. Процесс кератинизации оказался наименьшим в регрессирующих доброкачественных опухолях.

При наличии рака кожи гистологическое исследование биопсического материала кожи кроликов, подвергавшихся воздействию камерной смолы, обнаруживало раковые разрастания различной дифференцировки — от неороговевшего до сильно ороговевшего рака кожи. Гистохимическое исследование того же материала биопсии показывает, что в неороговевших очагах рака кожи наблюдаются скопления SH- и SS-групп различной интенсивности.

Из приведенного следует, что нет резкой границы при переходе неороговевшего рака кожи в ороговевший и понятие «неороговевший» рак кожи является условным понятием.

Сводка результатов

1. На основании результатов экспериментального исследования можно прийти к выводу, что нанесение на кожу кролика сланцевых масел, содержащих высокомолекулярные углеводороды, вызывает обширные изменения в размещении и количестве SH- и SS-групп, что проявляется в характере процесса кератинизации в различных стадиях развития реакции кожи.

е) Щелочные фосфатазы

По данным исследования И. Я. Биселе и М. М. Биселе, 1955 г. (J. J. Bisele и M. M. Bisele), активность щелочной фосфатазы в клетках базального слоя эпидермиса значительно увеличивается на 2 и 3-й день после первичного смазывания канцерогеном. После этого активность щелочной фосфатазы в эпидермисе уменьшалась и снова резко увеличивалась в период формирования рака. Эти же авторы отметили в собственно коже очаговые изменения активности щелочной фосфатазы.

Г. Гомори, 1950 г. (G. Gomori), обращает внимание на некоторые затруднения при толковании результатов исследования (ложная отрицательная реакция, ложная положительная реакция, ложная локализация и др.).

Мы провели исследование активности щелочной фосфатазы в коже уха кролика перед воздействием камерной смолы, через 24 часа, на 7, 14, 21, 28 и 35-й день после повторного смазывания уха и в период формирования опухолевого процесса, в различных стадиях его развития, по методу Г. Гомори.

Результаты наших исследований показывают, что у кроликов, подвергавшихся воздействию камерной смолы в первые недели опыта, не наблюдалось изменений активности щелочной фосфатазы кожи, на месте повторного смазывания, как это описывают И. Я. Биселе и М. М. Биселе. На 21 день опыта мы отметили у некоторых кроликов повышение активности щелочной фосфатазы в гиперплазированной подэпителиальной соединительной ткани.

Повышение активности щелочной фосфатазы мы наблюдали лишь в стадии малигнизации папиллом, индуцированных камерной смолой (см. рис. 63, 64). Мы констатировали сильно выраженное повышение активности щелочной фосфатазы у всех кроликов в очагах рака, индуцированных камерной смолой. Накопление щелочной фосфатазы обычно происходило в соединительной ткани опухолей (см. рис. 65).

Накопление щелочной фосфатазы в большем количестве происходило обычно в поверхностных и средних частях опухолей,

тогда как в более глубоких слоях опухоли активность щелочной фосфатазы была менее выражена. Активность щелочной фосфатазы была больше в очаге рака, чем в окрестности его.

У некоторых кроликов, подвергавшихся воздействию камерной смолы, отмечалась псевдо-положительная реакция на щелочные фосфатазы в гиперплазированном роговом слое; такое же явление описывают Браун-Фалко и А. Кинт при изучении канцерогена на подопытных животных и рассматривают это как артефакт.

Ни в кровеносных сосудах (в капиллярах), ни в окружении папилломатозных образований мы не нашли большого накопления щелочных фосфатаз, как это описывают Р. Л. Добсон (R. L. Dobson) и М. Гриффин (M. Griffin), 1962 г., при канцерогенезе кожи.

Сводка результатов

Проведенные нами гистохимические исследования по методу Гомори позволяют придти к следующим выводам:

1. Стойкое повышение активности фосфатазы наблюдалось только в стадии малигнизации папиллом, индуцированных камерной смолой.
2. Активность щелочной фосфатазы достигает своего максимума в очаге рака.
3. Активность щелочной фосфатазы уменьшается в регрессивной стадии ракового процесса, вследствие чего определение активности щелочной фосфатазы имеет диагностическое значение при оценке активности ракового процесса.

ж) Кислые фосфатазы

Наличие кислых фосфатаз в коже описывали Г. Моретти и Х. Мескон в 1956 г. (G. Moretti и H. Meskon), Х. В. Спир и К. Мартин в 1956 г. (H. W. Spier и K. Martin) при доброкачественных опухолях и при злокачественных опухолях в 1954 г. М. Доуни и др. (M. Downey, B. B. Hickey, M. E. Sharp).

Мы определили по методу Г. Гомори активность кислой фосфатазы кожи уха у 43 кроликов перед воздействием камерной смолы, через 24 часа и на 7, 14, 21, 28 и 35-й день после повторного смазывания кожи и в период формирования опухолевого процесса, в его различных стадиях развития.

В связи с гиперплазией эпителия уже в первые недели опыта после воздействия камерной смолы отмечалось увеличение активности кислой фосфатазы на границе рогового и шиповидного слоя, что особенно интенсивно проявлялось на 21-й день опыта (см. рис. 66).

В пребластоматозной стадии наблюдалось повышение активности кислой фосфатазы в гиперплазированном шиповидном

слое и в субэпидермальной соединительной ткани. Особенно интенсивным повышение активности кислой фосфатазы было при папилломе, индуцированной камерной смолой и в очагах рака (см рис. 61, 68). Регулярно отмечалось интенсивное повышение активности кислой фосфатазы в клетках рака.

Обращало на себя внимание понижение активности кислой фосфатазы в регрессивных очагах рака.

В доступной нам литературе мы не нашли данных об изменении активности кислой фосфатазы при развитии опухолей индуцированных сланцевыми маслами.

Сводка результатов

Результаты гистохимических исследований позволяют нам сделать следующие выводы:

1. При нанесении на кожу подопытным животным камерной смолы уже заранее возникает повышение активности кислой фосфатазы в связи с развитием опухолевого процесса.
2. Активность кислой фосфатазы достигает максимума в клетках рака, индуцированных камерной смолой.
3. При регрессивном процессе рака наблюдается также понижение активности кислой фосфатазы, что характеризует и активность ракового процесса. Итак, определения кислой фосфатазы может иметь диагностическое и прогностическое значение.

4. Функциональное состояние кожи подопытных кроликов

а) Электропроводимость кожи

Измерение электропроводимости кожи проводилось у 112 кроликов, подвергавшихся воздействию продуктами термической обработки сланца (сланцевыми маслами), в различных стадиях развития кожного процесса. При наличии опухолевых изменений измерение электропроводимости кожи проводилось на поверхности у корня опухоли, вокруг нее и на здоровой коже.

Изменения электропроводимости кожи (арифметические средние M/A) у кроликов, подвергавшихся воздействию сланцевыми маслами, по сравнению с данными контрольных кроликов, приведены в таблице 43.

Из таблицы 43 видно, что в связи с развитием кожного процесса отмечаются обширные изменения электропроводимости кожи как на месте воздействия сланцевыми маслами, так и вне его.

Характерным является относительное уменьшение электропроводимости кожи в пребластоматозной стадии по сравнению

Изменения электропроводимости кожи кролика, подвергнутого воздействию камерной смолы

Стадия реакции	Число кроликов	Электропроводимость кожи в М/А			
		На поверхности опухоли	У корня опухоли	Вокруг опухоли	Далеко от опухоли
Пребластоматозная	4	5,8*	—	—	4,8
Интенсивного роста	25	25,6	24,3	21,0	24,4
Стабилизации	17	17,3	15,5	15,6	15,5
Регрессии	41	17,0	21,1	15,0	19,6
Малигнизации	14	24,2	23,1	23,6	12,3
Контрольные кролики	11	—	—	—	7,4
Всего	112	18,0	21,0	18,8	14,0

с электропроводимостью у контрольных животных, как в области воздействия сланцевыми маслами, так и вне ее.

Электропроводимость кожи оказалась наибольшей в стадии интенсивного роста опухолей, индуцированных сланцевыми маслами (25,6 М/А), также и в очагах малигнизации. Зато электропроводимость кожи оказалась уменьшенной (по сравнению с электропроводимостью кожи в стадии интенсивного роста и малигнизации опухоли) и сравнительно стабильной в стадиях стабилизации и регрессии доброкачественных опухолей.

Из приведенного видно, что в связи с формированием экспериментального опухолевого процесса наблюдается значительное повышение электропроводимости кожи, причем, соответственно стадиям развития опухолевого процесса, отмечается следующая закономерность: сравнительно высокая электропроводимость кожи в стадиях интенсивного роста и малигнизации опухолевого процесса, и менее высокая, но все-же стабильная в стадиях стабилизации и регрессии доброкачественных опухолей.

Результаты исследования электропроводимости кожи у одного и того же подопытного животного находятся в зависимости от того, подвергался ли исследуемый участок кожи действию сланцевого масла. или нет. Обычно, на участке кожи, подвергнувшегося действию сланцевого масла, повышенная электропроводимость была у корня опухоли, вокруг нее и вне области воздействия сланцевым маслом.

В стадии регресса доброкачественных опухолей электропроводимость кожи на поверхности опухоли была меньшей, чем у ее корня.

* на месте смазывания

Сравнительно высокие показатели электропроводимости кожи наблюдались вокруг опухолей, особенно в стадии их усиленного роста, и вокруг малигнизированных очагов. Относительно пониженной, но зато более устойчивой оказалась электропроводимость вокруг очагов опухоли в стадиях стабилизации и регресса.

Представляет интерес определенный параллелизм между электропроводимостью на участках кожи, подвергавшихся действию сланцевых масел, и электропроводимостью на участках не обработанных сланцевыми маслами. В областях вне действия сланцевых масел электропроводимость кожи оказалась более высокой в стадии усиленного роста опухолей и сравнительно более низкой при малигнизированных опухолях у кроликов. Эти данные указывают на то, что изменения электропроводимости кожи проявляются не только на месте опухолевого процесса, но также и вдали от него. На основании этого можно прийти к выводу, что изучение электропроводимости кожи имеет значение при оценке реактивности организма подопытных животных с экспериментальными опухолями.

Сводка результатов

1. Измерение электропроводимости кожи у кроликов, подвергавшихся действию продуктов перегонки сланца, показали, что в связи с развитием кожного процесса отмечаются обширные изменения электропроводимости кожи как на месте воздействия сланцевыми маслами, так и вне его.
2. Электропроводимость кожи оказалась наибольшей в стадии интенсивного роста опухолей, индуцированных сланцевыми маслами, а также и в очагах малигнизации.

б) Результаты электротермометрии у кроликов

Электротермометрические измерения проводились у 47 кроликов на следующих участках кожи: на месте смазывания кожи уха сланцевыми маслами, вне области смазывания, вокруг и у корня опухолей, на поверхности опухоли, на коже внешней стороны уха, на груди.

Результаты электротермометрических измерений у кроликов в различной стадии развития кожного процесса, вызванного сланцевым маслом, приведены в таблице 44.

Из таблицы видно, что у всех подопытных животных в области уха более низкая температура, чем на груди.

На участке кожи, подвергнутом длительному действию сланцевых масел, содержащих высокомолекулярные углеводороды, регулярно отмечалось умеренное понижение температуры.

При формировании опухолей обычно наблюдалось повышение температуры как на поверхности и на границе опухоли, так

Электротермометрия кожи кроликов, подвергавшихся действию камерной смолы

Стадия реакции кожи	Число кроли- ков	Электротермометрия						Грудь
		Уха						
		На месте смазывания	Вне места смазывания	В окрестности опухоли	На границе опухоли	На поверх- ности опухоли	На внешней стороне уха	
Интенсивного роста	19	28,6	30,6	30,4	29,2	28,7	30,9	35,5 35,6 34,6 35,3
Регрессии	14	29,3	30,8	32,4	30,7	28,7	31,4	
Малигнизации	4	28,4	30,7	30,0	31,7	29,3	33,6	
Контрольные кролики	10	27,2	27,9	29,8	31,1	31,0	27,5	

и по ее периферии, но при двух последних измерениях она оказалась более высокой. Результаты морфологических исследований показывают, что в названных областях имеются обширно развитые кровеносные сосуды, при помощи которых совершается увеличение кровоснабжения опухоли.

Наиболее высокой оказалась температура на границе опухоли в малигнизированных очагах.

Результаты электротермометрических измерений показывают, что, наряду с изменениями кожного процесса под действием сланцевого масла, отмечаются также и изменения температуры кожи на месте действия масла и на периферии.

Закономерность заключается в понижении температуры участка кожи, подвергнутого повторному действию сланцевого масла, и в повышении температуры при формировании опухолевого процесса в очаге бластомы и на его периферии.

Сводка результатов

1. Результаты электротермометрических измерений показывают, что, наряду с изменениями кожного процесса под действием сланцевого масла, отмечаются также изменения температуры кожи на месте действия масла и на периферии.
2. При формировании опухолей обычно наблюдалась повышение температуры как на поверхности и на границе опухоли, так и на ее периферии.
3. Наиболее высокой оказалась температура на границе опухоли в малигнизированных очагах.

5. Некоторые наблюдения над общим состоянием животных

а) О сдвигах белковых фракций сыворотки крови кроликов в различных стадиях развития предракового состояния

В литературе имеется много данных о сдвигах белковых фракций крови у людей при различных болезненных процессах и в разных стадиях их развития. Сравнительно мало изучено соотношение белковых фракций сыворотки крови, динамика, изменений их количества и значение в развитии предракового состояния. В настоящее время отсутствует единое мнение относительно биохимических сдвигов, протекающих в организме как на месте образования рака, так и в отдалении от первичного очага.

Считаясь с малочисленностью литературных данных мы (совместно с Н. Сярми) провели исследование динамики сдвигов белковых фракций сыворотки крови у 37 кроликов, причем для того, чтобы вызвать у них предраковое состояние, применяли сланцевые масла, содержащие высокомолекулярные углеводороды (камерную смолу).

Для определения белковых фракций сыворотки крови из вены уха кроликов брали 3—5 миллилитров крови до воздействия камерной смолой, в латентном периоде опухоли и в различных стадиях развития опухолевого процесса. Исследование было проведено на кафедре биохимии Тартуского государственного университета (с консультацией доцента Х. Линд).

При проведении электрофореза на бумаге мы пользовались типом вертикально висящих полосок из фильтровальной бумаги. Ванны кюветок наполняли буферным раствором до одинакового уровня (Мединала 15,48; Веронала 2,76; *Aquae bidestillatae ad 1500,0*) в количестве по 100,0 мл.

Одновременно в камеру помещали 8 вертикальных полосок фильтровальной бумаги, размером 40 см × 3 см, нижние концы которых достигали буферного раствора.

Из микропипетки 0,1 мл сыворотки крови равномерно распределяли по краю покровного стекла и отсюда на середину полоски бумаги. Камеру закрывали герметически. Электрофорез проводился при напряжении 220 вольт и при силе тока в 2 мА в течение 12 часов. Денатурация фракций белков проводилась в термостате при 100°С в течение 10 минут. По окончании электрофореза для проявления фракции белков пользовались окрашиванием фореграмм раствором амидошварца (состав краски: амидошварц 0,2; *Sol. acidi acetici 10%* раствора 1000 мл) в течение 20 минут. Следовало промывание электрофореграмм раствором: *Phenoli 40,0; Acidi acetici glacialis 100,0; Aqua destillatae ad 1000,0*. При промывании удаляется несвязанная белками краска. Промытые электрофореграммы высушивали. По интен-

сивности окраски и ширине полосок фракции на электрофореграммах можно определить альбумины и фракции глобулинов (α , β и γ). С целью определения количественного соотношения белковых фракций сыворотки крови мы пользовались денситометрией. Для этой задачи электрофореграммы делали прозрачными путем пропитывания вазелиновым маслом.

Вычисление результатов совершалось в двух этапах: вычисление относительных процентов по полученной денситограмме, вычисление граммпроцентов. Общий белок определялся рефрактометрическим методом.

Результаты соотношения фракций белков сыворотки крови и их сдвиги в различных стадиях развития предракового состояния у кроликов приведены в таблицах 45 и 46.

Таблица 45

Соотношения фракций белков сыворотки крови в различных стадиях развития опухолевого процесса

Стадия развития	Число кроликов	Общий белок	Протеинограмма в рел. %			
			Альбумины	Глобулины		
				α	β	γ
До воздействия (контрольная группа)	12	5,59 $\pm 0,70$	46,77 $\pm 6,23$	18,10 $\pm 2,86$	17,68 $\pm 3,70$	17,43 $\pm 3,14$
Латентная	26	5,95 $\pm 0,87$	45,28 $\pm 6,37$	18,91 $\pm 7,79$	18,17 $\pm 3,0$	17,54 $\pm 5,28$
Интенсивного роста папиллом	9	6,91 $\pm 1,02$	43,35 $\pm 5,42$	20,23 $\pm 3,67$	18,1 $\pm 4,37$	18,37 $\pm 5,37$
Стабилизации папиллом	16	7,16 $\pm 1,03$	42,69 $\pm 3,49$	21,33 $\pm 3,05$	18,03 $\pm 2,18$	17,94 $\pm 2,38$
Регрессии папиллом	16	6,71 $\pm 0,67$	40,53 $\pm 3,09$	19,37 $\pm 4,19$	17,62 $\pm 2,36$	22,40 $\pm 4,16$
Малигнизации	10	6,77 $\pm 1,03$	37,59 $\pm 3,64$	19,99 $\pm 1,44$	18,55 $\pm 2,49$	23,87 $\pm 3,21$

В общем можно прийти к выводу, что протеинограммы являются характерными при всех стадиях развития опухолей.

В доступной нам литературе мы не нашли данных о соотношениях и сдвигах белковых фракций сыворотки крови у кроликов при различных стадиях развития опухолей, индуцированных сланцевыми маслами.

Исследования большинства авторов, рассматривающих злокачественные опухоли у человека, показывают, что в случаях рака наблюдается гипопроteinемия, гипоальбуминемия и повышение альфа- и бетаглобулиновых фракций (Винцлер Р. И., R. J. Winzler, 1953 г. и др.).

Соотношения фракций белков сыворотки крови в различных стадиях развития опухолевого процесса в г % %

Стадия развития	Число кроликов	Общий белок	Протеинограмма в г % %				Альб/глоб коэффициент
			Альбу-мины	Глобулины			
				α	β	γ	
До воздействия (контрольная группа)	12	5,59 ±0,70	2,64 ±0,59	1,01 ±0,22	0,97 ±0,14	0,97 ±0,17	0,894
Латентная	26	5,95 ±0,87	2,73 ±0,59	1,13 ±0,22	1,11 ±0,10	0,01 ±0,23	0,840
Интенсивного роста папиллом	9	6,91 ±1,02	2,98 ±0,26	1,39 ±0,17	1,25 ±0,22	1,29 ±0,43	0,758
Стабилизации папиллом	16	6,16 ±1,03	3,07 ±0,79	1,28 ±0,25	1,28 ±0,37	1,29 ±0,41	0,754
Регрессии папиллом	16	6,71 ±0,67	2,71 ±0,28	1,30 ±0,28	1,18 ±0,18	1,52 ±0,39	0,677
Малигнизации	10	6,77 ±1,03	2,55 ±0,49	1,35 ±0,22	1,24 ±0,17	1,62 ±0,41	0,606

А. А. Мюлбер, 1962 г., отмечает, что при злокачественных опухолях, в отличие от незлокачественных, наблюдается более значительное уменьшение альбуминов и повышение фракций бета- и гаммаглобулинов.

Сводка результатов

1. Приведенные литературные данные и результаты собственных исследований показывают, что при опухолевых изменениях наблюдаются сдвиги в соотношениях белковых фракций сыворотки крови, находящиеся в связи с различными стадиями развития опухолевого процесса.
2. Между уменьшением альбуминов и малигнизацией процесса существует определенная связь и поэтому показатели альбуминов и глобулиновых фракций могут иметь значение при оценке общего состояния организма кроликов с опухолевым процессом, и, в особенности, в некоторых стадиях развития предракового состояния.

б) Об изменении активности соединительной ткани печени у кроликов, подвергавшихся воздействию камерной смолы

Бластомогенное действие продуктов термической переработки сланца установлено при помощи экспериментальных исследований подопытных животных. Но данных о состоянии соединительной ткани при развитии бластомогенных изменений, индуцированных сланцевыми маслами, мало.

Экспериментальные исследования А. О. Вальдеса и его учеников (П. А. Боговский, 1949; У. Я. Подар, 1952; А. И. Высамье, 1954; Ю. Э. Аренд, 1955, и В. А. Силласту, 1960) показывают, что течение организационного процесса в экспериментальном некротическом очаге печени характеризует активность соединительной ткани организма подопытного животного. Следовательно, изучение экспериментального некротического очага печени и изменений соединительной ткани (гепатофибротестом А. О. Вальдеса) может иметь значение и при определении состояния и роли соединительной ткани и в развитии опухолевого процесса.

Чтобы вызвать бластоматозные изменения, мы пользовались камерной смолой и смазывали внутреннюю поверхность обеих ушей кроликов два раза в неделю в течение одного года (всего 8—104 смазываний). Мы провели гистологические исследования биопсионного материала кожи, подвергавшейся действию камерной смолы.

Определение состояния соединительной ткани печени проводилось при помощи гепатофибротеста А. О. Вальдеса. Было исследовано 46 кроликов (самцов), весом в начале опыта от 1800 до 2400 г. Так как получение у кроликов бластоматозных изменений требует более длительного времени, то исследование проводилось в течение 2,5 лет. При этом исследовать активность соединительной ткани печени было возможно только у 24 кроликов. Основное внимание было обращено на еще мало изученные изменения активности соединительной ткани в регрессивной стадии опухолей.

Операция для нанесения раны печени проводилась в асептических условиях под барбиталовым наркозом. После лапаротомии гальванокаутером повреждали ткань печени, причем размер дефекта приблизительно был в 1,0 см длиной и 0,5 см глубиной, окружающая ткань сразу принимала при этом светлосерый цвет (некроз) и была видна в виде пояса шириною в 0,2 см.

По продолжительности периода, прошедшего от операции до умерщвления животного, опыты были разделены на 4 категории (3, 6, 12, 18 дней). Для гистологического исследования кусочки ткани брали при вскрытии животных из области раны и места смазывания кожи. Срезы изготавливали после заливки в целлодин или парафин и окрашивали по ван Гизону. При гистологическом исследовании препаратов из поврежденной ткани печени

особое внимание обращалось на реактивные явления в очаге и на границе некротического очага с живой печеночной тканью. В организационной зоне обращалось внимание на количество клеток и плотность грануляционной ткани на периферии некротического очага, а также на количество фибробластов и коллагеновых волокон между грануляционной и живой печеночной тканью. За основной показатель интенсивности организационного процесса была принята толщина (в микронах) как всей организационной зоны, так и отдельно слоя грануляционной ткани и слоя фибробластов и коллагеновых волокон. В тех же случаях, когда в ранней стадии процесса организационная зона была прерывистой, измерения не проводились.

Результаты исследования активности соединительной ткани печени (организационного процесса некротического очага) на 3-й и 6-й день после получения некротического очага печени приведены в таблице 47.

Из таблицы 47 видно, что в связи с возникновением и развитием опухолей, индуцированных камерной смолой, наблюдается значительное отклонение организационного процесса некротического очага печени. При трех- и шестидневных опытах это проявлялось в уменьшении активности соединительной ткани в связи с возникновением и развитием опухолевого процесса. Уменьшение активности соединительной ткани обычно отмечалось уже в латентном периоде опухолей и проявлялось более интенсивно у кроликов с малигнизированными опухолями.

При трехдневных опытах у кроликов с папилломами (рис. 69 и 70) слой юных клеток соединительной ткани на границе некротического очага и печеночной ткани оказался более тонким, чем у контрольных животных. При этом у кроликов с раком отмечалось почти полное отсутствие слоя юных клеток соединительной ткани на границе некротического очага и печеночной ткани (рис. 71).

В шестидневных опытах на кроликах с папилломами организационная зона была более тонкой, чем у контрольных животных. Слой юных клеток соединительной ткани отсутствовал или был только частично развит. Слой созревающей соединительной ткани организационной зоны оказался значительно тоньше, чем у контрольных кроликов. В организационной зоне отмечалась атрофия клеток соединительной ткани и гиалиноз коллагеновых волокон.

Подобная закономерность была выражена в большей степени в шестидневных опытах на кроликах с малигнизированными опухолями. В этих случаях слой юных клеток соединительной ткани полностью отсутствовал и слой созревающей соединительной ткани казался более тонким, гиалиноз более выраженным, чем у кроликов с папилломами.

Таблица 47

**Результаты исследования активности соединительной ткани
печени (3-й и 6-ой день опыта)**

№ под- опытного живот- ного	Число смазы- ваний	Характеристика опухолевого процесса	Организационный процесс печени		
			Толщина органи- зац. зоны в μ	Слой юных кле- ток сое- динит. ткани	Слой со- зреваю- щей сое- динит. ткани

. Третий день опыта

21	52	Папиллома в стадии ин- тенсивного роста	Оформл. нет	Оформл. нет	Оформл. нет
22	52	—, —	—	—	—
13	104	Регрессивная стадия па- пиллом	325	325	—
17	104	—, —	47,5	47,5	—
18	104	—, —	20,5	20,5	—
27	8	Латентный период	Оформл. нет	Оформл. нет	—
12	0	Нормальная кожа	450	450	—
15	0	—, —	148	148	—

Шестой день опыта

23	52	Папиллома в стадии ин- тенсивного роста	—	—	—
24	52	—, —	80	80	—
19	104	Регрессивная стадия па- пиллом	675	135	540
3	104	Регрессивная стадия и начало малигнизации	1800	1800	—
20	104	Карцинома	360	—	360
29	8	Латентный период	240	60	180
10	0	Нормальная кожа	900	450	450
16	0	—, —	1800	450	1350

Только у единичных кроликов (в регрессивной стадии папиллом) отмечалось повышение активности соединительной ткани; данные о характере и обширности организационного процесса были более близкими к аналогичным данным у контрольных кроликов (табл. 47).

Результаты исследования активности соединительной ткани печени на 12-й и 18-й день после получения некротического очага печени приведены в таблице 48.

Между дистрофическими изменениями на месте действия ка-
мерной смолы и изменениями в организационной зоне на гра-
нице некротического очага и печеночных клеток наблюдалась
определенная аналогия.

Таблица 48

Результаты исследования активности соединительной ткани
печени (12-й и 18-й день опыта)

№ под- опытного живот- ного	Число смаыва- ний	Характеристика опухо- левого процесса	Организационный процесс печени		
			Толщина органи- зац. зоны в μ	Слой юных клеток соединит. ткани	Слой созрева- ющей соединит. ткани
12-й день опыта					
7	0	Нормальная кожа	2250	250	2000
9	104	Папиллома регрессив- ной стадии к началу малигнизации	3200	1200	2000
18-й день опыта					
4	104	Папиллома регрессив- ной стадии и начало ма- лигнизации	Некротический очаг, заме- щенный волокнистосоеди- нительной тканью		
6	104	Карцинома в регрессив- ной стадии			

У всех кроликов, подвергавшихся воздействию камерной смо-
лой, на смазанном участке кожи уже на первой неделе опыта
отмечалось активирование элементов соединительной ткани
(резкое очертание клеток и отсутствие отростков). Начиная со
второй недели опыта, отмечалось количественные изменения
лимфоидных элементов, а с третьей недели — наблюдалась фиб-
робластическая реакция (качественные изменения фибробластов
и фиброцитов). В пребластоматозной стадии (в латентном
периоде опухолей) на участке кожи, подвергавшемся действию
камерной смолы, отмечалось уменьшение количества клеточных
элементов субэпидермальной соединительной ткани (уменьше-
ние активности соединительной ткани в области воздействия
сланцевыми маслами). В этой стадии отмечалось понижение ак-
тивности соединительной ткани, также и в организационной зо-
не некротического очага печени, это дает возможность считать,
что изменения активности соединительной ткани при развитии
опухолевого процесса являются существенными.

Сводка результатов

1. Понижение активности соединительной ткани печени прояв-
лялось при раке коже у кроликов, индуцированном камерной
смолой. У этих кроликов наблюдалось понижение активности
соединительной ткани как в очаге рака кожи, так и в некроти-

ческом очаге печени и организационной зоне на границе печеночных клеток.

2. Зависимость активности соединительной ткани от различных стадий развития опухолей, индуцированных сланцевыми маслами, показывает, что применение гепатофибротеста имеет значение при оценке активности соединительной ткани в развитии опухолей и регрессии их.

6. Влияние термического повреждения тканей на развитие опухолей, индуцированных сланцевыми маслами

Для индуцирования опухолей мы применяли камерную смолу, которой смазывали внутреннюю поверхность обеих ушей кроликов 2 раза в неделю в течение года.

В 1-й подопытной группе на внутреннюю поверхность обеих ушей наносилось термокаутером кругообразное повреждение кожи шириной 5 мм, глубиной 2 мм, причем диаметр круга равнялся 3 см. Такой способ повреждения кожи позволяет наблюдать возникновение и развитие опухоли в 3 различных местах: на месте циркулярного термического повреждения (с повреждением неврорецепторного аппарата кожи), на кругообразном участке внутри его и на коже, окружающей термическое повреждение.

В 2-й подопытной группе у кроликов при помощи термокаутера удалялась часть нерва (п. auriculotemporalis), иннервирующего область смазывания.

В обеих подопытных группах термическое повреждение производилось в I серии опытов до воздействия бластомогенным веществом, а во II серии опытов в период интенсивного роста опухолей (на 8—10-м месяце после начала опыта).

В 3-й подопытной группе, для изучения воздействия хирургического повреждения вегетативной нервной системы, повреждение производилось в области шеи (ганглиоэктомия).

В течение опыта и следовавшего затем периода (2,5 года) велось наблюдение за общим состоянием животных и развитием опухолей. Опухоли исследовались гистологически. При оценке результатов наших опытов мы учитывали, что чувствительность различных частей уха кролика к бластомогенным факторам неодинакова.

Во всех группах у подопытных кроликов в первые недели опыта на месте смазывания наблюдался легкий дерматит, затем гиперплазия эпителия, сильно выраженный гиперкератоз и фиброэпителиальные опухоли (папилломы, рис. 72).

Данные о латентном периоде индуцированных опухолей, их величине, количестве и малигнизации показаны в таблице 49.

Сведения об опухолях, возникших у кроликов различных групп

Группы кроликов	Число кроликов	Данные об опухолях (среднее арифметическое)			
		Латентный период (в месяцах)	Число опухолей	Величина (в см)	Малигнизация (число кроликов)
Контрольные	23	6,2±0,3	5,6±0,7	1,8±0,2	2
С термическими повреждениями неврорецепторного аппарата кожи	8	3,5±0,6	6,5±1,1	3,1±0,6	1
С термическими повреждениями периферического нерва (невротомия)	8	3,7±0,5	8,2±0,5	1,9±0,1	2
С термическим повреждением вегетативного отдела нервной системы (ганглиоэктомия)	13	4,3±0,5	4,8±0,6	2,1±0,2	4

Из приведенного видно, что в связи с термическим повреждением кожи и различных частей нервной системы укорачивается латентный период индуцированных опухолей и увеличивается тенденция к росту опухолей (папиллом).

В группе кроликов (8), которым термическое повреждение неврорецепторного аппарата кожи делалось до воздействия бластомогенным веществом (табл. 50), укорочение латентного периода опухолей и возникновение папиллом наблюдалось главным образом на месте термического повреждения кожи, причем, наряду с увеличением количества опухолей, на том же месте наблюдалось и усиление их роста (рис. 73, 74)

Таблица 50

Локализация опухолей в зависимости от повреждения

Место развития опухоли кожи	Данные об опухолях 8 кроликов			
	Латентный период (в месяцах)	Число опухолей	Величина (в см)	Малигнизация (число кроликов)
На месте циркулярного повреждения	2,5±0,2	4,1±0,7	1,5±0,7	1
Внутри кругообразного повреждения	3,9±0,3	1,4±0,3	0,7±0,1	—
Вне повреждения	4,5±0,4	1,2±0,1	0,9±0,2	—

У 3 кроликов с циркулярным повреждением кожи в период интенсивного роста папиллом в течение последующих 3—4 недель мы замечали тенденцию к уменьшению роста папиллом и

частичное их высыхание. В этой серии опытов ни у одного из кроликов не наблюдалось малигнизации папиллом.

В группе кроликов, которым термическое повреждение периферического нерва (невротомия) было сделано до воздействия бластомогенным веществом (у 8 кроликов), мы не нашли ни значительной асимметрии, ни существенных различий в развитии опухолей. У 3 кроликов, подвергнутых односторонней невротомии в период интенсивного роста папиллом, на поврежденной стороне мы наблюдали временное ослабление роста и сильное ороговение папиллом.

Результаты, полученные нами у кроликов с термическим повреждением периферических частей нервной системы, близки к данным Л. Ф. Ларионова (1939), который исследовал развитие индуцированной опухоли у белых мышей в связи с хирургическим повреждением иннервирующего нерва, а также к данным А. В. Вадовой, З. А. Постниковой и Н. М. Чисовой (1955), которые исследовали влияние нарушения иннервации у кроликов на развитие вирусных папиллом.

Сводка результатов

1. Термическое повреждение нейрорецепторного аппарата кожи, произведенное до воздействия бластомогенным веществом, ускоряет возникновение и развитие индуцированных опухолей.
2. Повреждение периферического нерва в период интенсивного роста папиллом оказывает временное задерживающее влияние.
7. О развитии опухолей, индуцированных сланцевыми маслами, в связи с медикаментозным воздействием на нейротрофику

В настоящей главе приводятся данные экспериментальных исследований развития опухолей, индуцированных сланцевыми маслами у подопытных животных, в связи с длительным действием различных медикаментов.

В одной группе опытов был применен более слабый канцерогенный раздражитель — тяжелая фракция генераторного сланцевого масла, а в другой группе — более сильный канцерогенный раздражитель — камерная смола. Этими продуктами сма-

зывалась кожа спины белых мышей 2 раза в неделю в течение 6 месяцев, а у кроликов — внутренняя поверхность уха в течение I года. За время применения сланцевых масел и в последующий период подопытным животным (за исключением контрольных) впрыскивали повторно по 20—30 раз растворы кофеин-бензоата натрия, бромида натрия или новокаина. По окончании опытов мыши были убиты спустя 8 месяцев, а кролики — спустя 2,5 года от начала опытов. Животные были вскрыты и их ткани подвергнуты микроскопическому исследованию.

В контрольных опытах с более слабым канцерогенным раздражителем (тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла) на месте смазывания фиброэпителиальные опухоли (папилломы) появились лишь у 2 из 50 мышей (после 4—5-месячного латентного периода 1—2 опухоли диаметром в 0,2—0,4 см). Малигнизации не наблюдалось ни у кроликов, ни у мышей. Отмечалось уменьшение моторной активности, понижение упитанности и прогрессивное падение веса животных, в особенности мышей.

В подопытной группе 30 белых мышей, также подвергавшихся смазыванию слабым канцерогенным продуктом, применялись небольшие дозы кофеина (1—10 мг/кг), брома (10 мг/кг) или новокаина (2,5 мг/кг). Никаких опухолей у них не возникло. Нарушение общего состояния у этих животных по сравнению с животными контрольной группы было выражено значительно слабее. У подопытных животных, подвергавшихся воздействию небольших доз кофеина, наблюдалось увеличение моторной активности и заметное улучшение упитанности, что проявлялось в сравнительно меньшей мере у животных, получавших бром или новокаин.

При применении небольших доз кофеина, брома или новокаина у белых мышей в опытах с более сильным канцерогенным раздражителем — камерной смолой наблюдалось некоторое ослабление бластоматозного процесса и улучшение общего состояния организма, как и в опытах с более слабым канцерогенным раздражителем. Так, у 4 из 20 белых мышей контрольной группы на месте смазывания смолой через 4—5 месяцев появились от 2 до 7 опухолей диаметром 0,2—0,7 см; у 3 из них наблюдалась малигнизация папиллом и возникновение плоскоклеточного рака на 6—8-м месяце с начала опытов. В группе мышей, где применялся кофеин, возникновение опухолей наблюдалось у 5 из 30 мышей; в группах, где применялся бром и новокаин, малигнизации этих опухолей не было.

В опытах с более сильным канцерогенным раздражителем продолжительное применение больших доз кофеина вызывало у подопытных животных настолько тяжелые изменения общего состояния организма, что они погибали до возникновения бластоматозного процесса.

Ослабление развития бластоматозного процесса, т. е. удлинение скрытого периода, меньшее число опухолей и меньшие их размеры наблюдались у 6 кроликов, которым во время применения генераторного масла и в последующий период внутривенно вводился бром или новокаин. Так, у 3 кроликов, которые получали бром и у которых латентный период образования опухолей длился от 8 до 13 месяцев, наблюдалось лишь 2 опухоли диаметром до 2 см. У каждого из 3 кроликов, которым внутривенно вводился новокаин, после латентного периода в II месяцев появились по 2—3 опухоли диаметром до 0,5 см.

Однако, в опытах с этим же слабым канцерогенным раздражителем наблюдалось усиление бластоматозного процесса, а именно: укорочение латентного периода, более выраженная тенденция роста опухолей и большое число их — все это было констатировано у 3 кроликов, получавших большие дозы кофеина, и у трех кроликов, которым была сделана подкожная циркулярная новокаиновая блокада в области уха. У 3 кроликов той группы, которые получали кофеин, латентный период образования опухолей доходил до 4—7 месяцев, число опухолей достигало 16—26 с наибольшим диаметром в 4 см. У 2 из этих кроликов была установлена малигнизация папиллом на 19—20-м месяце, считая с начала опыта. Ухудшение общего состояния организма этих кроликов было значительнее, чем у животных в других подопытных группах. Один кролик погиб на 25-м месяце опыта с многочисленными метастазами в области шеи и легких и с единичными метастазами в печени и селезенке.

В доступной нам литературе мы не нашли данных о малигнизации опухолей, индуцированных у кроликов тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла. Имеются сведения лишь о том, что значительные дозы кофеина вызывают более быстрое образование метастазов трансплантированных опухолей (Н. И. Вольфсон, 1962 и др). Нами это было констатировано в отношении кроликов с индуцированными опухолями.

Латентный период образования опухолей у 3 кроликов с циркулярной новокаиновой блокадой длился 4—5 месяцев, причем у них появилось до 16 опухолей с наибольшим диаметром в 5 см. Несмотря на относительно интенсивный рост и многочисленность опухолей, малигнизации их не наблюдалось. Нарушения общего состояния этих подопытных животных были менее значительными по сравнению с кроликами, получавших большие дозы кофеина.

У всех кроликов, которым повторно делалась новокаиновая блокада паравerteбрально в области верхнего шейного ганглия на стороне смазывания маслом, бластоматозный процесс был в общем такого же характера, как и у контрольных животных.

Если в результате прежних опытов мы могли установить, что кофеин в незначительных дозах (1—10 мг/кг) и бром (10 мг/кг)

оказывают у кроликов задерживающее влияние на развитие индуцированных опухолей, вызванных слабым бластомогенным веществом, то у кроликов, подвергавшихся действию сильного бластомогенного фактора, камерной смолы — задерживающего влияния кофеина и брома мы не наблюдали (табл. 51).

Таблица 51

Результаты опытов с бромом, кофеином и гексонием

Название медикамента	Число кроликов	Данные об опухолях — среднее арифметическое			
		Латентный период (в месяцах)	Число опухолей	Величина (в см)	Малигнизация (число кроликов)
Кофеин	9	$4,5 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,5$	2
Бром	9	$3,7 \pm 0,2$	$5,8 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,3$	3
Гексоний	6	$4,1 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,3$	1
Контроль	14	$4,2 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,3$	3

Сводка результатов

1. В развитии опухолей, индуцированных тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла (слабым канцерогенным раздражителем) и камерной смолой (более сильным канцерогенным раздражителем), наблюдалось ослабление бластоматозного процесса при воздействии на подопытных животных (белые мыши и кролики) небольшими дозами кофеина, брома и новокаина.
2. Усиление бластоматозного процесса было констатировано в опытах со слабым канцерогенным раздражителем на кроликах, которым вводили большие дозы кофеина и у которых производили циркулярную новокаиновую блокаду на месте смазывания. При этом у кроликов, получавших большие дозы кофеина, наблюдалась малигнизация опухолей. При применении новокаина результаты оказались различными.
3. В опытах с применением медикаментов (кофеин, бром, новокаин) обнаруживалась известная связь между общим состоянием организма и процессом возникновения опухолей; при более тяжелом общем состоянии развитие опухолей было более интенсивным, а кроме того имела место малигнизация; у животных с лучшим общим состоянием бластомогенный процесс развивался слабее.

8. Заключение

За последние годы внимание к производству и промышленному использованию сланцевых масел, содержащих высокомолекулярные углеводороды, все более возрастает.

Экспериментальные исследования доказали патогенное действие сланцевых масел на кожу подопытных животных (Л. Ф. Ларионов, Н. Г. Соболева, Л. М. Шабад, П. А. Боговский, Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер и Л. А. Кальяс, А. Я. Синай, О. Л. Данецкая).

Большинство авторов проводили опыты, главным образом, на белых мышах, сведений же о патогенном действии сланцевых масел на кожу других видов животных имеется мало. Совершенно отсутствуют данные о комбинированном действии на кожу сланцевых масел вместе с различными сопутствующими раздражителями — микротравмой, ожогом кожи и др.

Мы производили исследования патогенного действия тяжелой фракции генераторного сланцевого масла и камерной смолы на кожу различных видов подопытных животных — кроликов, белых мышей и морских свинок. При этом мы выясняли значение некоторых сопутствующих раздражителей — механической травмы и термического повреждения при развитии патологических изменений кожи подопытных животных, вызванных сланцевыми маслами. Исследования были проведены на 177 кроликах, 216 белых мышах, 30 белых крысах и 17 морских свинках.

Тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла и камерной смолой мы смазывали внутреннюю поверхность обеих ушей кроликов 2 раза в неделю в течение года (до 5 мг на 1 см²), а белым мышам и морским свинкам — люмбосакральный участок кожи 2 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Однократную микротравму (биопсия) мы производили на месте воздействия сланцевыми маслами, а повторную — на наружной поверхности уха, в области, находящейся вне воздействия сланцевых масел. Термическое повреждение кожи делалось при помощи термокаутера на внутренней поверхности уха на месте воздействия сланцевых масел.

Возникновение и развитие реакции кожи мы наблюдали у кроликов в течение 2,5 лет, у белых мышей — 8 месяцев и у морских свинок — 1 год. В течение этого времени проводились повторные гистологические исследования.

Повторное нанесение генераторного сланцевого масла и камерной смолы на кожу кроликов вызывало в первые недели опыта на месте действия испытуемого вещества отек кожи с последующим шелушением (легкий дерматит) и преходящим выпадением шерсти (алопеция). Начиная со второго месяца опыта острые явления дерматита регрессировали и уступали место шелушению фолликулярного типа, после чего, начиная с 4-го месяца, следовало образование фиброэпителиальных опухолей — папиллом и кожных рогов.

При гистологическом исследовании в первые недели опыта в поверхностных слоях эпидермиса были найдены некробиотиче-

ские изменения, а в собственно коже — признаки, характерные для острого воспаления (отек в поверхностной части собственно кожи, расширение поверхностных кровеносных сосудов и капилляров, лейкоцитарная инфильтрация и др.). Такая воспалительная реакция кожи на тяжелую фракцию генераторного масла и камерную смолу со 2—3-го месяца значительно уменьшалась и заменялась гиперпластическими изменениями эпидермиса (значительный акантоз, сильное ороговение и, особенно, фолликулярный гиперкератоз), а в соединительной ткани — пролиферативными изменениями хронического характера. При этом мы исследовали также и гистологические изменения в пребластоматозной фазе в области волосяных луковиц (повторная алопеция и регенерация с последующим значительным утолщением эпителиальной части волосяных луковиц и фолликулярным гиперкератозом). Такие явления подтверждают значение изменений, возникающих в фолликулярном аппарате кожи при развитии опухолевого процесса, индуцированного тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла и камерной смолой.

В развитии незлокачественных опухолей (папилломы и кожные рога), индуцированных тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла и камерной смолой, можно было обычно различить три нерезко переходящие друг в друга фазы: период интенсивного роста, стабилизацию развития незлокачественных опухолей и регрессию процесса.

В начале малигнизации отмечалось увеличение митозов, атипичность клеток и ядер (увеличение клеток и их ядра, гипер- и полихромазия, изменения в соотношении ядра и протоплазмы клеток), без инфильтративного роста. В дальнейшем, при малигнизации отмечался инфильтративный рост одновременно с сильным ороговением опухолевых клеток. На гистологических срезах часто появлялись роговые жемчужины, состоящие из concentрических слоев шиповидных клеток с постепенным увеличением кератинизации по направлению к центру. Итак, бластома, индуцированная сланцевыми маслами, по своей структуре вполне соответствует спиноцеллюлярному раку кожи.

При исследовании мы обратили внимание на обилие регрессивных изменений в очагах рака и на реакцию ткани в периферической части опухоли. В клетках опухоли в качестве регрессивных изменений наблюдались пикноз ядра, изменения в соотношении ядра и протоплазмы; кроме того, в очаге рака наблюдался обширный некроз.

В периферической части очагов обычно наблюдалась тканевая реакция, при которой эксудативные изменения предшествовали соединительнотканым и превалировали над ними. В периферической части очагов рака, индуцированного тяжелой фракцией генераторного масла и камерной смолой, между клетками опухоли было найдено множество нейтрофильных лейкоцитов,

малых лимфоцитов, мононуклеаров и гистиоцитов. Вокруг очагов рака отмечалось обилие волокнистой соединительной ткани и склерозирование волокнистых элементов.

У подопытных животных, уши которых смазывали камерной смолой, отмечались метастазы в шейных и паратрахеальных лимфатических узлах, а у 9 кроликов отдаленные метастазы в легких и печени. В очагах метастаза привлекало внимание обилие недифференцированных (атипичных) клеток. Таким образом, камерная смола является более сильным, а тяжелая фракция генераторного масла — более слабым канцерогенным раздражителем.

Результаты наших экспериментов на различных видах подопытных животных показывают, что тяжелая фракция генераторного сланцевого масла и камерная смола оказываются бластомогенными для кроликов и белых мышей, причем самыми чувствительными в этом отношении являются кролики. Хигер и Вудгаус описывают большую бластомогенную чувствительность кроликов к различным фракциям нефти, но вообще никаких данных о таком действии на кроликов тяжелой фракции генераторного сланцевого масла и камерной смолы до настоящего времени в литературе не было найдено.

Сравнительно слабее оказалось бластомогенное действие на белых мышей. У них, кроме местных явлений на коже, отмечались тяжелые изменения и общего состояния (увеличение моторной активности в начале опыта и заметное ее уменьшение в дальнейшем, прогрессирующее понижение веса, изменения шерсти и дистрофические нарушения во внутренних органах).

Ни у одной из морских свинок развития опухолевого процесса не наблюдалось, что указывает на резистентность этого вида животных к образованию индуцированного опухолевого процесса.

При развитии бластоматозных изменений кожи, вызванных сланцевыми маслами, играют роль как механическая травма, так и термическое повреждение кожи. Было обнаружено, что папилломы развивались на коже уха кролика в тех местах, где после воздействия сланцевыми маслами было произведено механическое повреждение кожи (биопсия в этой области). Эти наблюдения еще раз подтверждают, что механическая травма в комбинации с канцерогенными раздражителями, в том числе и с канцерогенными углеводородами, способствует развитию бластоматозного процесса. При повторной травматизации папилломы образовались и вне участка кожи, который смазывали сланцевыми маслами.

Заслуживает внимания действие термического повреждения на развитие бластоматозных изменений, вызванных сланцевыми маслами. Ожог кожи у 15 кроликов в области воздействия сланцевыми маслами обусловил у всех животных укорочение латент-

ного периода роста опухолей (у некоторых кроликов до 2 месяцев), увеличение роста опухолей и их малигнизации. В контрольной группе средний латентный период равнялся 6,2 месяцам, среднее число опухолей — 5—6 и средний размер их — 2,5 см. Развитие опухолевого процесса наблюдалось, главным образом, на месте термического повреждения. Здесь отмечались также и тенденция к интенсивному росту опухолей и более ранняя малигнизация. Это подтверждает, что термическое повреждение в комбинации со сланцевыми маслами (с канцерогенными углеводородами) оказывает значительное влияние на развитие опухолевого процесса.

Материал для гистохимического исследования мы получали с помощью биопсии у 43 кроликов спустя 24 часа, 1, 2, 3 и 4 недели, а затем в различных стадиях развития опухолей — до 2,5 лет с начала эксперимента.

Фиксация биопсионного материала проводилась в растворах Baker и Carnoy. Наряду с обычными гистологическими методами исследования (окрашивание по ван Гизону, гематоксилин-эозин и тионином), проводился ряд гистохимических исследований, определение углеводов по методу Mc Manus-Hotchkiss. Hale, метакромазия тионином, определение SH- и SS-групп по методу G. Findlay, определение липоидов при помощи судана III и судан-черного, определение щелочных и кислых фосфатаз по методу G. Gomori.

Гистохимические исследования по Mc Manus-Hotchkiss показали, что в процессе развития предракового состояния отмечается изменение в обмене углеводов. У контрольных животных наблюдалась положительная ШИК-реакция, главным образом в базальных оболочках. У подопытных животных, подвергавшихся воздействию сланцевых масел, в первые недели опыта отмечалось ослабление интенсивности положительных ШИК-реакций. При папилломатозных образованиях накопление нейтральных полисахаридов наблюдалось в ороговевших частях папиллом, а при малигнизации — в центре роговой жемчужины.

Интенсивное образование кератина встречалось на третьей и четвертой недели опыта; особенно интенсивным оно было в пребластоматозной стадии. Сравнительно более интенсивное скопление кератина обнаруживалось в бластоматозных образованиях. Процесс кератинизации был наименьшим в регрессирующих незлокачественных опухолях. В очагах рака увеличивалось количество SH- и SS-групп.

Результаты проведенных экспериментов на 43 кроликах показывают, что воздействие камерной смолы вызывает обширные изменения в сальных железах. В течение первых двух недель опыта они проявлялись в гиперплазии волосяных фолликулов, в образовании новых фолликулов и в гиперплазии сальных

желез. В последующие недели опыта отмечалась атрофия фолликулов; сальные железы почти полностью исчезали в преблестоматозной стадии, а в случаях незлокачественных опухолей отмечались только их резидуальные следы. Такая же особенность проявлялась в малигнизированных папилломах и при ороговавшем и неороговавшем раке кожи.

В первые недели опыта отмечалось повышение количества липоидов в клетках основной ткани гиперплазированного эпителия, а также в суббазальной области. С третьей недели опыта наблюдалось значительное уменьшение липоидов клетки в гиперплазированном эпителии. В очагах рака, как правило, проявлялось крупнокапельное ожирение в тех местах, где наблюдались более обширные деструктивные изменения.

Гистохимические исследования, проведенные по методу Г. Гомори, позволяют прийти к следующим выводам:

Более стойкое повышение активности щелочной фосфатазы наблюдается только в стадии малигнизации папиллом, индуцированных камерной смолой.

Своего максимума активность щелочной фосфатазы достигает в очаге рака.

Активность щелочной фосфатазы уменьшается в регрессивной стадии ракового процесса, вследствие чего определение активности щелочной фосфатазы имеет диагностическое значение при оценке активности ракового процесса.

При нанесении на кожу подопытным животным камерной смолы возникает повышение активности кислой фосфатазы в связи с развитием опухолевого процесса. Активность кислой фосфатазы достигает максимума в клетках рака, индуцированных камерной смолой. При регрессивном раковом процессе наблюдается также и понижение активности кислой фосфатазы, что характеризует и активность опухолевого процесса. Итак, определение кислой фосфатазы может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Для изучения нейротрофики тканей мы пользовались электрофизиологическим методом, для чего изучалась электропроводимость кожи по С. Розенталю и электротермометрия при помощи электротермометра ВТУ-М(892—58).

Проведенные исследования показали, что повторное смазывание кожи подопытных животных сланцевыми маслами, содержащими высокомолекулярные углеводороды, вызывает изменения нейротрофики тканей. Ярко выраженные изменения электропроводимости и температуры кожи наблюдались при интенсивном росте, в стадии стабилизации и инволюции, при кератоакантомах и папилломах, а также при их малигнизации.

Медикаментозное воздействие на нейротрофику тканей гексонином и новокаином ослабляло развитие бластоматозного процесса. Это проявлялось в удлинении латентного периода опухо-

лей, в ослаблении их тенденции к росту и замедление начала малигнизации (в сравнении с контрольными животными),

При хирургическом воздействии на нейротрофику ткани были обнаружены следующие закономерности: повреждение нерва (периферического) до воздействия бластомогенными раздражителями ускоряло развитие предракового состояния. Особенно это проявлялось при механическом и термическом повреждениях нейрорецепторного аппарата кожи. Повреждение нерва в период интенсивного роста кератоакантомы и папилломы временно оказывало тормозящее влияние.

Определение состояния соединительной ткани печени проводилось при помощи гепатофибротеста А. О. Вальдеса (получение экспериментального некротического очага печени и наблюдение за изменениями соединительной ткани); было исследовано 24 кролика.

У всех кроликов, подвергавшихся воздействию камерной смолы, на первой неделе опыта на смазанном участке кожи отмечалось активирование элементов соединительной ткани. В пребластоматозной стадии было замечено уменьшение количества клеточных элементов субэпидермальной соединительной ткани (уменьшение активности соединительной ткани в области воздействия сланцевыми маслами). В этой стадии отмечалось также понижение активности соединительной ткани и в организационной зоне некротического очага печени, вследствие чего основным изменением и при развитии опухолевого процесса следует считать изменение активности соединительной ткани.

Понижение активности соединительной ткани проявлялось у кроликов и при раке, индуцированном камерной смолой. У этих кроликов наблюдалось ослабление активности соединительной ткани как в очаге рака, так и в области некротического очага печени и организационной зоны на границе печеночных клеток.

Только у некоторых кроликов (в регрессивной стадии опухоли) отмечалось повышение активности соединительной ткани.

Результаты исследований на 37 кроликах показали, что при опухолевых изменениях появляются сдвиги и в соотношениях белковых фракций сыворотки крови, которые связаны с различными стадиями развития опухолевого процесса.

Между уменьшением количества альбуминов и возникновением малигнизации существует определенная взаимосвязь, на основании чего уменьшение содержания альбуминов вместе с изменениями в глобулиновых фракциях могут иметь значение при оценке общего состояния организма кроликов с опухолевым процессом, в особенности в некоторых стадиях развития предракового состояния.

В некоторых опухолевых образованиях проявлялось сходство с кератоакантомой. При этом наблюдался резко отграниченный,

проникающий в дерму, очаг эпителиального новообразования с резко выраженными гиперкератозом и акантозом. Характерным является то, что на дермоэпидермальной границе такого бластоматозного новообразования в базальной мембране не отмечается повреждений, клетки базального слоя сравнительно мало изменены.

Малигнизация исследованных нами опухолей была обнаружена у 17 из 107 подопытных кроликов. Малигнизация опухолей отмечалась чаще при воздействии камерной смолой (у 13 из 60 кроликов). Сравнительно реже наблюдалась малигнизация у животных (у 4 кроликов из 47) при воздействии фракций генераторного масла.

9. Выводы

1. Нанесение продуктов термической переработки сланца (различных сланцевых масел) на кожу подопытных животных вызывает в ней воспалительные и дистрофически-пролиферативные (бластоматозные) изменения, а также причиняет расстройство общего состояния подопытных животных.

3. Обширные морфологические (гистологические и гистохимические) и функциональные изменения кожи и ее дериватов подтверждают, что кожа реагирует на сланцевые масла как единая система органов, причем существенную роль при этом играет состояние реактивности соединительной ткани.

3. Между активностью опухолевого процесса, вызванного сланцевыми маслами, и состоянием активности соединительной ткани существует определенная взаимосвязь.

При папилломах в стадии интенсивного роста и малигнизации отмечается закономерное ослабление активности соединительной ткани, а в регрессивной стадии опухолевого процесса — повышение ее.

4. Сланцевые масла оказывают кроме эпikutанного, также и резорптивное и нейрорефлекторное воздействие, что проявляется у подопытных животных в виде нарушений нейротрофики и общего состояния организма. Названные изменения имеют существенное значение при развитии дистрофически-пролиферативных (бластоматозных) процессов.

5. В изменениях реактивности кожи, вызванных сланцевыми маслами, кроме состава масел и времени воздействия, имеют значение не только вид подопытного животного и его индивидуальные особенности, но и коканцерогенные раздражители и потенцирующие факторы.

VI. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

а) Сравнительная оценка результатов клинических исследований (морфологические изменения кожи)

Изменения кожи наблюдались у 18,9% всех обследованных рабочих, из них связанных с профессией 10,8%.

Таблица 52.

Сравнительные данные о наличии изменений кожи у рабочих

Объекты исследования	Число обследованных	Без изменений кожи		Изменения кожи			
		Число	%%	Непрофессиональные		Связанные с профессией	
				Число	%%	Число	%%
Комбинат им. В. И. Ленина	447	375	83,9	21	4,6	51	11,5
Комбинат Кивиыли	347	253	72,9	44	12,7	50	14,4
Сельскохозяйственные механизаторы (Тракторно-ремонтный завод, машино-тракторная станция и др.)*	399	339	85,0	32	8,0	28	7,0
Всего	1193	967	81,1	97	8,1	129	10,8

Из таблицы видно, что профессиональные кожные изменения наблюдались чаще у рабочих комбината Кивиыли, у которых проявлялось более интенсивное загрязнение кожи сланцевыми маслами.

Более основательный анализ кожных поражений позволяет сделать следующий вывод: у рабочих сланцевой промышленности комбината им. В. И. Ленина и комбината Кивиыли закономерно более часто наблюдаются дерматиты, фолликулиты и в отдельных случаях аллергические и дистрофически-пролиферативные поражения кожи, причиной которых являются сланцевые продукты (фотодерматозы, расстройства пигментации, кератоза и веррукозные образования). Приведенные результаты лишний раз подтверждают, что более длительный контакт со сланцевыми продуктами, особенно сланцевыми маслами, может оказать вредное действие на кожу и иметь этиологическое значение при возникновении профессиональных поражений.

По этой причине нельзя согласиться с точкой зрения Л. Шварца (L. Schwartz), Л. Тулипана (L. Tulipan) и Д. Бир-

* исключая микротравмы кожи

мингама (D. Birmingham) 1957 г., по данным которых сланцевые масла являются только причиной возникновения телеангиэктазий и плоских веррукозных образований кожи.

Заслуживает внимания тот факт, что поражения кожи, связанные с профессией, в большем количестве встречаются у рабочих комбината Кивиыли, где чаще отмечаются и изменения кожи аллергического характера. В обоих комбинатах сланцевой промышленности констатируется почти одинаковое число случаев воспалительных, дистрофических и дистрофически-пролиферативных изменений кожи.

Наиболее часто поражения кожи сланцевыми маслами наблюдаются у рабочих цеха генераторного и туннельного, а сравнительно реже у рабочих цеха камерной печи. Исследование трудового процесса по отдельным цехам показало, что частота поражения кожи находится в корреляции со степенью автоматизации трудового процесса. Итак, сравнительно реже отмечалось поражение кожи сланцевыми маслами у рабочих камерной печи, где степень автоматизации трудового процесса оказалось значительно более высокой, чем в цехах генераторного и туннельного. У рабочих последних цехов чаще отмечалось загрязнение кожи сланцевыми маслами. Вредное действие сланцевых масел на кожу подтверждается также и наблюдениями, что профессиональные заболевания отмечаются более часто у тех рабочих, которые чаще соприкасаются со сланцевыми маслами (см. результаты соответствующих исследований рабочих комбината переработки сланца им. В. И. Ленина).

Сравнивая связанные с профессией поражения кожи в отдельных группах обследованных, мы выяснили, что в первой группе (комбинат переработки сланца им. В. И. Ленина и комбинат Кивиыли) у рабочих имеются разнообразные поражения кожи, причиной которых являются сланцевые продукты (воспалительные, аллергические, дистрофические и дистрофически-пролиферативные изменения). Таким образом, первая группа обследованных рабочих характеризуется полиморфизмом кожных поражений, причем в этиологии ведущее значение имеют сланцевые масла.

У сельскохозяйственных механизаторов и учеников Тартуской сельскохозяйственной школы первое место занимают микротравмы кожи, причем у учеников школы сельскохозяйственных механизаторов они занимают первое место среди кожных поражений, связанных с профессией.

Обращает внимание, что в последних двух группах обследованных среди кожных поражений отсутствуют аллергические явления, связанные с профессией.

Пребывание более длительное время (8 и больше лет) в контакте со сланцевыми маслами оказалось причиной возникнове-

ния у рабочих дистрофически-пролиферативных пребластоматозных изменений кожи, причем полиморфизм дистрофически-пролиферативных изменений кожи оказался более выраженным у рабочих первой группы (отграниченные кератозы, веррукозные образования и наличие папиллом).

Заслуживает внимание тот факт, что среди обследованных рабочих нам не удалось обнаружить ни одного больного раком кожи, вызванного сланцевыми маслами. Причиной этого, по нашему мнению, могут быть с одной стороны комплексное применение санитарно-оздоровительных средств, автоматизация трудового процесса, уменьшение контакта со сланцевыми маслами, содержащими высокомолекулярные углеводороды, а с другой стороны сравнительно большая текучесть рабочих, особенно в послевоенные годы, и малочисленность рабочих с большим трудовым стажем, от 20 до 30 лет и больше. Считаясь с наличием у рабочих пребластоматозных состояний, вызванных сланцевыми маслами (профессиональные кератозы и веррукозные образования), и с тем обстоятельством, что как при настоящем, так и при дальнейшем развитии автоматизации трудового процесса рабочие все же имеют контакт со сланцевыми маслами, содержащими высокомолекулярные углеводороды, нельзя отрицать возможности возникновения профессионального рака кожи у рабочих сланцевой промышленности.

Поэтому необходимо применение профилактических мероприятий с целью предупреждения возникновения воспалительных, аллергических, дистрофических и также дистрофически-пролиферативных изменений кожи.

Заслуживает внимания тот факт, что из непрофессиональных поражений кожи отмечаются более постоянно гнойничковое заболевание кожи и значительное повышение числа заболевания экзематозными изменениями кожи.

Более подробного изучения и разъяснения требует вопрос корреляции между эпидермомикозами и профессиональными дерматозами.

На основании наших наблюдений нельзя считать правильным тот факт, что наличие аллергических поражений кожи, связанных с профессией у больных эпидермофитией, облигаторно не диагностируют как профессиональные заболевания кожи.

Правильной приходится считать точку зрения, что, приступая к разрешению каждого конкретного случая заболевания, необходимо учитывать все индивидуальные особенности и, пользуясь всеми применяемыми методами исследования, выяснить, какой фактор при возникновении кожного повреждения является основным.

Из результатов исследования видно, что сравнительно частыми дерматозами оказываются: эпидермофития, пиодермические заболевания и экзематозные изменения кожи.

Из профессиональных дерматозов на амбулаторном приеме регистрируют только дерматиты, причем в результате применяемых профилактических средств проявляется тенденция к снижению профессиональных дерматитов. Соответственно постановлению на практике регистрируют у рабочих сланцевой промышленности только те профессиональные повреждения кожи, которые связаны с временной потерей трудоспособности. Итак, формуляры учета больных нр. 25, 25^а и 281 дерматологических учреждений не дают возможности получить более реальный обзор профессиональных кожных заболеваний.

Из таблиц 53, 54 видно, что в дерматологических учреждениях отсутствует регистрация аллергических, дистрофических и дистрофически-пролиферативных кожных поражений, диагностирование которых возможно применяемым нами методом. Причиной недиагностирования этих болезней, с одной стороны, является сравнительно незначительные субъективные ощущения, скудность клинических симптомов и нерезкое проявление их, поэтому

Т а б л и ц а 53

Заболеваемость кожными болезнями в Кохтла-Ярве за 1961 г.

Заболевание	Число больных	Число боль- ных на 1000 человек на- селения	Структура заболевае- мости (%)
Фолликулиты, (фурункул, карбункул, сикоз обыкновенный, гидраденит)	47	1,6	4,1
Стрепто-стафилококковый импетигиоз- ный пиодермит (Экзима вульгарная)	132	4,2	11,6
Трихофития	15	0,5	1,3
Эпидермофития	138	4,8	12,1
Отрубевидный лишай и эритезма	37	1,3	3,3
Бластомикоз	23	0,8	2,0
Профессиональные дерматиты	24	0,8	2,1
Экзема	134	4,7	11,8
Нейродермиты	129	4,4	11,4
Кожный зуд, крапивница	47	1,6	4,1
Почесуха, псориаз	39	1,4	3,5
Красный плоский лишай	13	0,5	1,2
Экссудативная многоформная эритема	17	0,6	1,5
Прочие дерматозы	341	11,7	30,0
Всего	1136	38,9	100,0

больные не всегда обращаются к врачу. С другой стороны, до сих пор применяемое активное выявление больных, периодические врачебные осмотры общего характера, не обеспечивают

Заболеваемость кожными болезнями в Коктла-Ярве за 1962 г.

Заболевание	Число больных	Число больных на 1000 человек населения	Структура заболеваемости (%)
Фолликулиты (фурункул, карбункул, обыкновенный сикоз, гидраденит)	57	2,0	4,0
Стрепто-стафилококковый импетигиозный пиодермит (Экзима вульгарная)	143	5,0	10,0
Трихофития	16	0,5	1,1
Эпидермофития	141	4,8	10,0
Орубевидный лишай и эритразма	57	2,0	4,0
Бластомикоз	41	1,4	2,9
Профессиональные дерматиты	6	0,7	0,4
Экзема	192	6,6	13,5
Диатез у детей	29	1,0	2,1
Нейродермит	166	5,7	11,7
Кожный зуд, крапивница	5	0,2	0,4
Почесуха, псориаз	51	1,7	3,6
Красный плоский лишай	21	0,7	1,5
Экссудативная многоформная эритема	18	0,6	1,3
Прочие дерматозы	474	16,2	33,4
Всего	1417	49,1	100,0

диагноза, связанных с профессией кожных поражений в случаях с нерезко выраженными клиническими симптомами.

Выявление профессиональных кожных поражений в начальной стадии развития их и применение усовершенствованных профилактических мероприятий (регулярный дифференцированный осмотр кожи, уменьшение контакта со сланцевыми продуктами и др.) являются по нашим наблюдениям существенной предпосылкой к профилактике связанных с профессией кожных поражений при временной потере трудоспособности.

б) Изменения функционального состояния кожи у рабочих

Результаты специфических кожных тестов. Положительные кожные тесты были отмечены только у 0,4% рабочих (цеха туннельной печи). У 2 из них при положительной кожной реакции на сланцевые масла наблюдалась легкая эритема на месте теста, а у других двух — эритема с фолликулярным воспалением. У некоторых рабочих сенсibilизацию кожи вызывали лишь средние и тяжелые фракции сланцевых масел.

Положительные кожные пробы встречались у рабочих с трудовым стажем от 5 до 15 лет, причем сенсibilизация кожи проявлялась сильнее у тех рабочих, которые имели более длительный трудовой стаж. Сенсibilизация кожи отмечалась чаще у

тех рабочих, которые имели больший контакт со сланцевыми маслами.

Следует обратить внимание на то, что у двух рабочих кожные пробы оказались положительными и без соприкосновения кожи со сланцевыми маслами. Не было у этих рабочих контакта и с другими общеизвестными аллергенами. Фокальных инфекций, которые могли бы содействовать сенсibilизации кожи, у них также не были отмечены. Возможно, что при развитии сенсibilизации кожи, наряду с непосредственным соприкосновением кожи со сланцевыми продуктами, могут играть роль также газ, получающийся при переработке сланца, и мельчайшие капельки сланцевых масел, при ингаляции которых может образоваться сенсibilизация.

Принимая во внимание сравнительно малое количество рабочих с аллергическим состоянием кожи (определено по клиническим данным и пробам), сланцевые масла приходится рассматривать как обыкновенные раздражители, которые в определенных условиях могут оказать влияние на реактивность организма. Заслуживает внимание то, что аллергические явления относительно редко встречаются у рабочих, занятых добычей сланца, чаще они бывают у тех, которые работают по переработке сланца; наибольшее количество аллергических состояний наблюдается у рабочих химического цеха (по результатам обследования Н. А. Шамардиной в 1963 г.).

У рабочих, имеющих дело со сланцевыми маслами, содержащими высокомолекулярные углеводороды, точно также как и у рабочих, занятых переработкой каменного угля и нефтепродуктов, в некоторых случаях встречается фотосенсibilизация кожи (истории болезни 24, 212, 331, 349). В двух случаях, кроме воспалительных изменений кожи и расстройств пигментации, наблюдалось также и возникновение веррукозных образований (истории болезни 331, 349). Это указывает на то, что, при развитии пребластоматозных изменений кожи у рабочих сланцевой промышленности, фотосенсibilизация кожи, возникшая под действием высокомолекулярных углеводородов сланцевых масел, имеет существенное значение. При этом более детальное изучение механизма возникновения фотосенсibilизации может иметь значение и при выяснении патогенеза опухолевых изменений. Значение фотосенсibilизации в развитии опухоли и предопухолевых изменений подтверждают и результаты наших исследований электропроводимости кожи. Повышение электропроводимости кожи наблюдалось в очагах кератоза и веррукозных образований, проявляющих тенденцию к росту.

Неспецифические изменения функционального состояния кожи. При исследовании дермографизма как у рабочих комбината Кивийлы, так и у рабочих комби-

ната Кохтла-Ярве выявлялась общая закономерность: при более коротком латентном периоде наблюдался интенсивный красный дермографизм и, наоборот, при более длительном латентном периоде интенсивность дермографизма понижалась.

Колебания латентного периода и интенсивности дермографизма в зависимости от трудового стажа были незначительными. Увеличение латентного периода дермографизма наблюдалось у рабочих с трудовым стажем 1—2 года.

Изменений латентного периода и интенсивности дермографизма при поражениях кожи не наблюдалось.

Относительно высокие показатели электропроводимости кожи наблюдались у рабочих, которые в течение длительного времени имели непосредственный контакт со сланцевыми маслами (мотористы, механики, операторы и др.). Заслуживает внимания то, что низкие показатели электропроводимости кожи наблюдаются у рабочих, у которых не было непосредственного контакта со сланцевыми маслами (начальник цеха, бригадир и др.).

Повышение электропроводимости кожи, как правило, чаще отмечалось у рабочих цеха туннельной печи и генераторного цеха. Отмечается также повышение электропроводимости кожи в зависимости от повышения трудового стажа рабочих (см. табл. 30). Вышеприведенное подтверждает мнение о том, что контакт со сланцевыми продуктами может оказать сенсibilизирующее влияние на организм (неспецифическая сенсibilизация).

Наблюдалась закономерность изменений размера рефлекторного гиперемического поля и распространенности заболевания кожи. У рабочих, которые во время обследования болели различными кожными заболеваниями, в том числе и профессиональными, гиперемическое рефлекторное поле было наибольших размеров.

в) Классификация поражений кожи сланцевыми продуктами

До настоящего времени еще не имеется полноценной классификации поражений кожи сланцевыми продуктами. Это объясняется малочисленностью имеющихся клинических данных и отсутствием более основательных, систематических исследований в этой области; тем не менее сланцевая промышленность является хотя и сравнительно молодой, но весьма быстро развивающейся отраслью производства.

Целью нашего исследования является систематизация всех видов профессиональных поражений кожи у соприкасающихся со сланцевыми продуктами.

В представленной нами классификации кожных заболеваний, причиной которых являются сланцевые продукты, мы учли клиническую картину, этиологические факторы, состояние реактив-

ности кожи (патогенетический компонент) и патоморфологические изменения.

В представленной классификации учтены также и функциональные изменения кожи, сопровождающихся лишь незначительными симптомами; своевременное выявление таких изменений имеет и профилактическое значение. Мы принимаем во внимание также и то, что в связи с дальнейшим изучением патогенеза и проведением дальнейших систематических исследований произойдет накопление и фактического материала, который мог бы лечь в основу более полной классификации всех дерматологических, в том числе и профессиональных заболеваний кожи.

Наши исследования кожных заболеваний у работающих со сланцевыми продуктами позволяют разделить профессиональные кожные поражения на воспалительные, воспалительно-дистрофические, дистрофические и дистрофически-пролиферативные, причём имеются и различные переходные формы.

Исследованные нами воспалительные изменения кожи можно разделить на банальные и аллергические. Дерматит чаще протекал в виде поверхностного дерматита и только в некоторых случаях в виде эритематозного, папулезного или везикулезного. Он отмечался чаще у тех рабочих, которые имели контакт с легкими фракциями сланцевых масел (бензин и др.), что было обусловлено большей способностью этих масел растворять кожное сало (высушивают кожу). У двух рабочих, имевших контакт с бензином, наблюдалось более обширное характерное воспаление на губах с отеком, шелушением с корочками; это было связано с нарушением трудового режима (вместо использования специального насоса они всасывали бензин при помощи шланга ртом). При нарушении трудового режима наблюдался также и характерный профессиональный дерматит с более обширной эритемой, шелушением и корочками на руках и на лице у тех рабочих, которые повторно пользовались бензином как очищающим средством при мытье рук. Дерматита с более крупными пузырями, который описывает М. Оппенгейм и другие авторы, изучавшие рабочих, имевших дело с керосином и нефтью, у рабочих сланцевой промышленности мы не встречали.

Фолликулитом обычно заболевали работавшие с тяжелыми фракциями сланцевых масел, причём на коже лица, кистей рук и предплечьях появлялись комедоны. Фолликулит с воспалительными явлениями встречался чаще в виде отграниченного фолликулита на предплечьях. Последнюю форму заболевания на коже предплечьев с интенсивным волосным покровом (гипертрихоз) мы наблюдали у лиц, которые соприкасались с тяжелыми фракциями сланцевого масла. На месте очага фолликулита обычно отмечалось повышение электропроводимости кожи; при гистологическом исследовании можно было обнаружить фолликулярный гиперкератоз: утолщение фолликулов и воспалительную

реакцию вокруг волосяных фолликулов. Эти явления подтверждают мнение о том, что фолликулит представляет собой особую форму реакции сального фолликулярного аппарата на действие масел, содержащих высокомолекулярные углеводороды, на что обращает внимание и С. К. Розенталь (1938). При этом, помимо загрязнения кожи и состава масла, имеет значение дисфункция сально-фолликулярного аппарата (себоррея и др.), а также анатомо-биологические предпосылки для скопления масла в волосяных фолликулах.

Проведенное нами исследование при помощи флуоресцентного микроскопа обнаруживает высокомолекулярные углеводороды в волосяных фолликулах уже через несколько минут после контакта со сланцевыми маслами. Высокомолекулярные углеводороды растворяются в кожном сале и легко всасываются в волосяные фолликулы и в соединительную ткань, где в результате воспалительной реакции образуется воспалительный узелок и затем гнойничок. Поэтому фолликулит в этиологическом и патогенетическом отношении может оказаться артефициальным явлением, а не заболеванием, при котором главную роль играют инфекционные факторы. Изъязвленная форма фолликулита наблюдалась у единичных лиц с ослабленным организмом. У некоторых рабочих встречался также диффузный, более обширный фолликулит, причем ясно были выражены признаки вторичной инфекции. Такие формы болезни В. А. Рахманов (1958) рассматривает как профессиональные пиодермические заболевания.

Экзематозный процесс, вызванный сланцевыми продуктами, мы считаем возможным разделить, исходя из классификации П. В. Кожевникова, на профессиональный экземодермит и профессиональную экзему, экземодермит по этой классификации представляет собой переходную форму между профессиональным дерматитом и экземой. В случаях профессиональной экземы, причиной которой являются сланцевые масла, можно различить дистрофическую и аллергическую формы (с положительными эпикутантными кожными тестами). Наличие случаев фотоэкземы у исследуемых нами рабочих подтверждает, что сланцевые масла точно также, как и продукты каменного угля и нефти, содержащие высокомолекулярные углеводороды, могут быть причиной фотосенсибилизации кожи. Возможность сенсибилизации кожи у работающих со сланцевыми маслами подтверждается также и наличием обнаруженного нами токсического меланодермита.

Дистрофические изменения кожи, обусловленные сланцевыми маслами, рассматриваются нами как понятие «сланцевый меланоз», доминирующим признаком при этом является расстройство пигментации кожи. «Сланцевый меланоз» мы наблюдали в виде токсической формы меланодермита. Клиническая симптоматология, а также патоморфологические изменения при

этой болезни подробно изучены советскими учеными (С. К. Розенталь, 1938 и А. П. Долгов, 1953 и др.). Кроме токсического меланодермита, у рабочих, имевших контакт со сланцевыми маслами, наблюдались такие и другие расстройства пигментации типа лейкодермы и витилиго, которые расцениваются как отдельные клинические формы сланцевого меланоза.

При классификации дистрофически-пролиферативных (бластоматозных) изменений, которые некоторые авторы (П. А. Боговский, 1960 и др.) относят к преканцерозному состоянию, и считаясь с возможностью регрессии этих форм заболевания кожи при прекращении повреждающего фактора, а также с результатами наших экспериментальных исследований действия сланцевых масел (сравнительно редко проявляется малигнизация), мы пришли к заключению, что названные изменения кожи представляют собою факультативную переходную форму от пролиферативного процесса до бластоматозный (т. е. факультативный бластоматоз).

У обследованных рабочих нам не удалось установить характерных и определенных признаков профессионального кожного рака. К вопросу классификации профессионального кожного рака следует подходить с учетом современных литературных данных и собственных наблюдений над единичными пребластоматозными состояниями у имевших контакт со сланцевыми маслами.

Вопрос о классификации эпителиальных кожных опухолей наиболее детально изучил, из советских авторов, Д. И. Головин (1958). Автором дана клинико-гистологическая классификация эпителиальных опухолей кожи, согласно которой их можно разделить на три группы. К первой группе относятся опухоли, напоминающие по своей структуре эпидермис, во вторую группу входят опухоли, имеющие строение эпителия, а третью группу составляют темноклеточные опухоли.

П. А. Боговский (1960), анализируя литературные данные, пришел к заключению, что профессиональные опухоли и гиперпластические процессы по своему морфологическому строению ничем не отличаются от непрофессиональных кожных опухолей. По данным Л. Шварца (L. Schwartz), Л. Тулипана (L. Tulipan) и Д. Бирмингема (D. Birmingham), 1957, в 60% злокачественных опухолей кожи наблюдается базальноклеточный рак, в 34% — плоскоклеточный и в 6% — смешанная форма. По данным В. Хюпера (V. Hueper) 1942, профессиональный рак, вызванный продуктами термической обработки твердого топлива, чаще встречается в виде плоскоклеточного или в виде спинноцеллюлярного рака и, по своей гистологической структуре, может быть различным. При гистологической классификации базально-клеточного рака следует исходить из классификации В. Ф. Левера (1958), по которой все базально-клеточные эпителиомы можно

разделить на две основные группы: недифференцированные и дифференцированные опухоли, причем недифференцированные базально-клеточные эпителиомы делятся на солидные, пигментные, склеродермоподобные и поверхностные формы. Дифференцированные базально-клеточные эпителиомы могут быть кистозными, аденоидными, кератотическими и базально-клеточными.

Функциональные изменения кожи подразделяются на неспецифические и специфические. Неспецифическими мы считаем такие изменения, при которых меняется и реактивное состояние кожи в ответ на различные раздражители (изменение температуры кожи, повышение электропроводимости, изменение показателей реобазы и хронаксии кожных рецепторов). Специфическим функциональным изменением кожи мы считаем повышенную чувствительность кожи к сланцевым продуктам (положительные эпикутантные кожные тесты). При исследовании работающих со сланцевыми продуктами выяснилось, что 1) понятие «функциональное изменение» является условным; 2) у некоторых рабочих с функциональными изменениями кожи можно было заметить минимальные симптомы поражения кожи (отдельные фолликулиты в начальной стадии развития, очаги дерматита, одиночные пигментированные или депигментированные пятнышки); 3) кроме морфологических и чистофункциональных изменений кожи, встречаются также и переходные формы, своевременное выявление и лечение которых может иметь как диагностическое, так и прогностическое значение.

Классификация кожных явлений, вызываемых сланцевыми продуктами

I Видимые кожные изменения

A. Воспалительные

1. Ортоергические

- а. Сланцевый дерматит (эритематозный, фолликулярный, пустулезный)
- б. Сланцевый фолликулит
 - аа) сланцевые комедоны
 - бб) ограниченный сланцевый фолликулит (пустулезная и язвенная формы)
 - вв) диффузный сланцевый фолликулит

2. Аллергические

- а. Сланцевый экземодермит
- б. Сланцевая экзема (дистрофическая, аллергическая)

Б. Дистрофические

1. «Сланцевый меланоз»

- а. Токсический меланодерматит
- б. «Сланцевый меланоз» в виде лейкодермы
- в. «Сланцевый меланоз» в виде витилиго

В. Дистрофически-пролиферативные

1. Пребластоматозные
 - а. Сланцевый кератоз
 - б. Сланцевый веррукоз
2. Бластоматозные
 - а. Преканцерозные
 - аа) сланцевый папилломатоз
 - бб) кожный рог
 - б. Канцерозные
 - аа) базалиома (недифференцированная, дифференцированная)
 - бб) плоскоклеточный рак (ороговевший тип, неороговевший тип, веретенообразно-клеточная)

II. Невидимые кожные изменения

1. Невидимый сланцевый дерматит
2. Невидимый сланцевый фолликулит
3. Невидимый сланцевый меланоз
4. Невидимый сланцевый кератоз

III Функциональные изменения кожи

А. Неспецифические

1. Эпидермальные (повышение электропроводимости кожи)
2. Нейроваскулярные (изменение дермографизма)
3. Нейрогенные (изменения показателей реобазы и хронаксии кожных рецепторов)

Б. Специфические

1. Положительные кожные тесты при помощи сланцевых продуктов

г) Профилактика

Опасность профессионального рака и опухолей, развивающихся в результате воздействия факторов окружающей среды, становится серьёзной проблемой, касающейся как здоровья рабочих данной промышленности, так и всего населения страны.

Для более эффективного решения этой проблемы необходимо провести многостороннее и интенсивное исследование, которое следует осуществлять на широкой международной основе. В такое исследование должны входить: а) более широкое эпидемиологическое изучение различных групп рабочих промышленности, подвергающихся воздействию канцерогенов, особенно тех, которые ранее никогда не обследовались; б) разработка более современных и надежных эпидемиологических методов; в) изучение специфической этиологии и разработка диагностических тестов, необходимых для идентификации канцерогенных агентов, и таких, которые позволяли бы выявить «сенсibilизированных» рабочих в тот период, когда злокачественной опухоли у них еще нет; подобные методы особенно нужны — они необходимы как для оценки эффективности профилактических мероприятий, так и для правильного разрешения терапевтиче-

ских и судебномедицинских вопросов. Намечаются всеобъемляющие исследования для разработки быстрых, надежных и экономичных методов защиты от канцерогенного действия ряда химических веществ, а также для разработки общедоступных критериев для оценки результатов опытов и для решения вопросов, связанных с профессиональным раком человека, особенно в отношении установления обоснованных «безопасных» доз канцерогенов. Следует проанализировать и оценить влияние экзогенных про-, ко- и антиканцерогенных факторов на развитие профессионального рака, равно как и роль врожденных и приобретенных конституциональных особенностей (В. Хюпер, 1962).

Бластомогенные вещества могут влиять на человека не только в условиях профессиональной вредности. Эта последняя может, так сказать, перерасти в бытовую, охватывая значительные контингенты населения, что имеет место при возможной примеси канцерогенных веществ к пищевым продуктам или при загрязнении ими вдыхаемого воздуха, используемой воды, почвы, жилищ. Принципы профилактики профессиональных опухолей, вызываемых бластомогенными агентами, должны быть перенесены в общую коммунальную и пищевую гигиену и соответственно изменены и расширены. Важное значение имеет глубокое систематическое экспериментальное исследование возможного бластомогенного действия ряда новых продуктов химической промышленности, входящих в жизнь. Основной задачей является изучение механизма действия канцерогенных веществ, их источников и путей распространения, возможности обезвреживания, круговорота их в окружающей человека среде и т. д.

Основным принципом профилактики рака является недопущение воздействия на людей бластомогенных агентов. Для реализации этого возможны в разных случаях различные способы как личной гигиены, так и специальных государственных и технологических мероприятий. Речь может идти: о полном изъятии данного бластомогенного продукта, о герметизации его производства, о замене его другими, менее вредными, о сокращении срока и интенсивности контакта и т. д. В ряде случаев требуется изменение технологии производства, в других — еще более широкие государственные мероприятия, например, рациональное планирование и строительство городов и отдельных жилищ, регулирование работы крупных производств и контроль за их выбросами в атмосферный воздух и воду. В настоящее время нельзя определить предельно допустимые дозы бластомогенных веществ для их гигиенического нормирования. Однако, многочисленные наблюдения над человеком и опыты на животных с несомненностью свидетельствуют о том, что снижение количества действующего бластомогенного вещества и сокращение срока контакта с ним уменьшает число заболеваний злокачественными

опухолями и отдалает сроки их появления. Таким образом, профилактика рака возможна и должна проводиться всеми возможными способами (Л. М. Шабад, 1962).

Из санитарно-гигиенических мероприятий существенное значение имеет ношение защитной одежды и ее правильная чистка. Также, при выработке новой спецодежды из современных материалов непременным условием является предотвращение возможности впитывания ею сланцевого масла.

Широкое распространение имеют различные средства для уменьшения загрязнения кожи минеральными маслами, как, например, мази и пасты: ОТ-6, миколан, силикон, М-40, ланолинмыльная паста, казеиновая паста на спирту, мази и пасты Чумакова, Полонского, Селисского и др. Однако, как показала практика, используемые до сего времени защитная одежда, различные мази и пасты не обеспечивают безопасности от поражения кожи. Все больше и больше внимания уделяется различным новым средствам для защиты кожи.

В качестве очищающего средства В. А. Рахманов (1958) рекомендует применять пасту следующего состава:

Обыкновенная белая глина	1,5 л
Жидкое хозяйственное мыло	0,5 л
Речной песок	0,25 л
Керосин	0,25 л
Техническая серная кислота (65—66°)	75 мл
Вода	1 л

При приготовлении этой пасты сперва смешивают первые четыре компонента до гомогенной массы. Затем серная кислота приливается осторожно, по каплям, к воде. После этого подкисленная вода добавляется к первой смеси при постоянном помешивании. После тщательного перемешивания деревянной лопаткой смесь выливается в предназначенную для этого посуду и закрывается крышкой во избежание ее высыхания.

Употребление пасты. После предварительного ополаскивания кожи рук и предплечья водой берут 5—10 граммов пасты, смазывают ею загрязненные места и хорошенько втирают в кожу. Эту процедуру повторяют 2—3 раза — также как и мытье мылом. После этого насухо вытирают полотенцем. Лицам с сухой кожей рекомендуется после мытья втирать в кожу какое-либо смягчающее средство (состоящего, например, из равных частей известковой воды, ланолина и подсолнечного масла, которые смешиваются с 2% раствором борной кислоты).

В зарубежной литературе Ф. Кельш (F. Koelsch) рекомендует смесь следующего состава: 60% мыльного порошка, 32% опилок, 2% буры, 6% натрийпирофосфата. Эта смесь употребляется в качестве предохранительного средства для кожи.

И. Б. Беленький (1957) советует пользоваться пастой следующего состава: глицерин 2 мл, солидол 36 г и хозяйственное мыло 60 г. В 1957 г. автор несколько видоизменил пасту: 10% нашатырного спирта, 20 мл глицерина, 50 г жирного солидола, 60 г хозяйственного мыла и 150 мл воды. В 1960 году автор предложил уменьшить жидкие компоненты пасты с целью улучшения ее свойств и предложил следующий состав: 10% нашатырного спирта 7 мл, глицерина 8 мл, 15 г солидола, 35 г хозяйственного мыла и 35 мл воды. По мнению автора, в таком виде паста лучше сохраняется и легче смазывает кожу.

Паста готовится следующим образом. Мыло размешивается в теплой воде до однородной жидкой массы, которую хорошо смешивают с солидолом и после этого охлаждают. После добавления смеси нашатырного спирта с глицерином все снова смешивается до однородной массы. Паста хранится в закрытых деревянных или металлических посудах и отпускается по 1—2 кг. Лучше всего паста сохраняется в стеклянной посуде.

Перед началом работы на производстве сухие руки и предплечья смазывают пастой. После окончания работы загрязненные участки кожи снова смазывают пастой и промывают холодной водой. При незначительном загрязнении достаточно однократного применения пасты, а при более сильном загрязнении пасту следует употреблять повторно.

Указанная паста предохраняет кожу от обезжиривания, высыхания и очищает кожу, не раздражая ее. Паста нашла широкое применение на металлургических заводах, в ремонтных мастерских, гаражах, на ремонтно-тракторных заводах и др., где ею пользуются рабочие. Пользование этой пасты значительно снизило кожные заболевания у рабочих на белорусских машиностроительных заводах.

Фармакологический комитет АМН СССР в 1959 году утвердил (протокол № 23) следующий состав предохраняющей и очищающей кожу пасты: 10% нашатырного спирта 7,0, глицерина 8,0, жирного солидола 20,0, хозяйственного мыла 30,0, воды 35,0. Однако, эта паста имеет ряд недостатков. Она содержит большой процент воды и не растворимых в воде солей кальция (в состав солидола входят 10—12% кальция в виде мыла и минеральные масла), обладает неприятным запахом и пачкает одежду.

Во время Великой Отечественной войны был принят в качестве средства, очищающего кожу, «консталин», который в отличие от солидола, хорошо растворяется и эмульгируется в воде, дешев, устойчив и обладает хорошими очищающими свойствами. По данным В. У. Филипчика, «консталин» обладает бактерицидным действием уже в растворе 1:100 000 и имеет большое практическое значение для профилактики пiodермии.

Я. О Шапиро и В. Я. Кутасников (1957) предложили предохраняющее средство для кожи, которое они называли «биологическими перчатками», следующего состава:

1. Казеин ГОСТ 1211—41—100 (часть веса)
2. 25% водного аммиака 15,0
3. Глицерина ГОСТ 6824—5—100
4. Ректификата спирта ГОСТ 5962—51—283
5. Дистиллированной воды 283 (часть веса)

К казеину добавляют дистиллированную воду и держат 2—3 часа на водяной бане в термостате при 60°—70°С до полного разбухания, время от времени взбалтывая. Затем небольшими порциями приливают аммиачную воду до образования равномерной массы. После этого постепенно добавляется глицерин и, наконец, спирт. Масса тщательно смешивается до получения равномерной жидкости. После этого раствором можно пользоваться. Раствор сохраняется в стеклянной посуде и годен к употреблению в течение 8—10 дней. До начала работы и после обеда, чтобы получить «биологические перчатки», на ладоны выливают 5—7 г раствора и втирают его в кожу рук и предплечья. После высыхания (через 1—2 минуты) кожу снова смазывают раствором. разрешается втирать только в сухую кожу. Перед употреблением его хорошенько взбалтывают. Во время работы с «биологическими перчатками» мыть руки не разрешается и удаление перчаток совершается промыванием теплой водой.

Из литературных данных следует, что единой точки зрения на состав и способы применения предохранительных и очищающих кожу средств пока еще нет.

В доступной нам литературе мы не нашли данных о применении вышеописанных предохранительных и очищающих кожу средств рабочими, соприкасающимися со сланцевыми маслами.

На основании опыта мы пришли к выводу, что длительное применение одного и того же средства для очистки кожи может вызвать образование у рабочих дерматита и способствовать сенсibilизации кожи. По этим причинам мы стали применять эти средства попеременно.

В настоящее время мы занимаемся организацией выпуска средств для предохранения и очистки кожи рабочих; эти средства предполагается выпускать в тубочках для того, чтобы они были доступны всем рабочим, соприкасающимся со сланцевыми маслами.

Составленное нами средство для очистки кожи (модификация Кельша) сделано в виде мыла. Оно содержит размельченные пшеничные отруби 300 г, хозяйственное мыло 620 г, буру 20 г, натрий пирогосфат 60 г, колодезную воду I литр. В состав этого мыла не входят ингредиенты, раздражающие кожу, но на

основании данных испытания оно обладает сравнительно хорошим очищающим действием. Бура и пиросфатнатрий тщательно смешивают с пшеничными отрубями. Размельченное хозяйственное мыло гомогенизируют в ступке, к нему добавляется маленькими порциями вода. Затем к мыльной суспензии добавляют по частям плотные вещества и смешивают до получения гомогенной пасты.

По окончании работы берут один грамм мыльной пасты и смазывают ею кожу рук и предплечья, затем промывают холодной водой.

В настоящее время применяются ряд санитарно-технических, санитарно-гигиенических и лечебных мероприятий с целью предохранения кожи от вредного действия различных минеральных масел.

Из сантехнических мероприятий существенное значение имеет дальнейшая автоматизация производственного процесса и, вместе с тем, герметизация отдельных агрегатов, что обеспечивало бы минимальное соприкосновение со сланцевыми продуктами.

Перспективной является также такая переработка сланцевых продуктов, которая сможет уменьшить вредное и, в особенности, канцерогенное действие сланцевых масел на кожу. В этом отношении привлекают внимание результаты экспериментальных исследований О. Л. Данецкой (1952, 1954, 1955, 1958 гг.), которой удалось при помощи обработки камерной смолы физическими методами (аэрацией масел, облучение их ультрафиолетовыми лучами и др.) уменьшить ее канцерогенное действие на белых мышей.

Вопрос деканцерогенизации некоторых продуктов сланцевой промышленности изучали также Г. М. Гортмалум, П. А. Боговский и А. В. Кожевников (1961, 1962). Сущность деканцерогенизации заключается в перегонке смолы до кокса. При этом канцерогенные ароматические углеводороды не переходят в паровую фазу и дистиллят. Они, по-видимому, вступают между собой и другими высокомолекулярным соединениями в необратимую конденсацию и образуют кокс.

В опытах содержание 3,4-бензпирена в исходной смоле равнялось 2300 γ I мл. При отгонке легких фракций количество его повысилось до 6400 γ /мл. Перегонка такого продукта до кокса позволяет сократить содержание 3,4-бензпирена в дистилляте до 535 γ /мл.

Опыты на животных подтверждают снижение канцерогенной активности. Необработанная смола вызывала развитие опухолей у 68% мышей.

В группе мышей, которых смазывали дистиллятом, индуцированная опухоль — ороговевающий плоскоклеточный рак кожи —

наблюдалась только у одного животного (3,7%). В этой группе наблюдались и доброкачественные опухоли типа папиллом.

Результаты исследования функционального состояния кожи и клинические наблюдения показывают, что более длительный контакт со сланцевыми продуктами изменяет реактивность организма в сторону сенсибилизации.

Кроме непосредственного контакта со сланцевыми маслами, имеют значение также и различные другие составные компоненты сланцевых продуктов, в частности, ингаляция мельчайших частиц сланцевых продуктов (распылённые капельки масел, зола, пыль и др.). На это указывают и наши наблюдения на комбинате Кивийли в цехе туннельной печи, где у рабочих наряду с профессиональными поражениями кожи наблюдалось и раздражение слизистых оболочек (конъюнктивит, ларингит и др.).

Кроме сенсибилизации организма сланцевыми продуктами, имеет значение и заболевание фокальными инфекциями, а также и контакт с различными физическими и химическими раздражителями как при трудовом процессе, так и в быту.

Возможно, что ингаляция мельчайших капелек сланцевого масла может вызвать также сенсибилизацию кожи и, поэтому, необходимо наряду с защитными и очищающими кожу средствами, применять с профилактической целью и десенсибилизирующие средства путем ингаляции. Одним из таких десенсибилизирующих факторов является применение отрицательной аэроионизации в амбулаторных условиях. Возможность применения отрицательных аэроионов с целью десенсибилизации организма подтверждается многими клиническими наблюдениями при лечении аллергических состояний.

В 30-ых годах настоящего столетия аэроионотерапия начала развиваться все более и более. (В Советском Союзе — А. Л. Чижевский, Л. Л. Васильев и др.; в Германии — Ф. Дессауер (F. Dessauer) с сотрудниками; в Японии — К. Кимура (K. Kimura)).

Применение отрицательных аэроионов дает положительные результаты при болезнях сердечно-сосудистой системы, церебральной гипертензии (Л. Л. Васильев, 1952, П. К. Булатов, 1951 и др.), при аллергических заболеваниях — ревматизм и др.

Отрицательные аэроионы нашли применение и с целью ослабления явлений анафилактического шока — десенсибилизации. При чрезмерно высоких дозах отрицательных аэроионов их десенсибилизирующее действие уменьшается (П. К. Булатов, 1951).

Положительные результаты аэроионотерапии отмечались также и при заболеваниях верхних дыхательных путей и лег-

ких: катарральном состоянии дыхательных путей, коклюше, оспе, бронхиальной астме, туберкулезе легких, гемо- и пиотораксе (П. К. Булатов, 1957, Л. Л. Васильев, 1953, Э. К. Сийрде и др., 1957).

Эффективность лечения отрицательными аэроионами отмечается также при язвенной болезни, при всех видах авитаминозов, при расстройствах водного и солевого обмена, полиурии, при эндокринных заболеваниях, физических и умственных переутомлениях и бессоннице. Подчеркивается также значение аэроионов при активизации регенеративных процессов, при стимуляции грануляции ран и при спонтанных или экспериментальных злокачественных опухолях.

Ингаляция отрицательных аэроионов с успехом применяется при лечении верхних дыхательных путей с атрофией слизистой (Э. К. Сийрде, К. В. Герасимова, А. К. Иентс и В. А. Сяргава, 1957). Предполагается, что эффективность аэроионотерапии связана с суггестивным фактором, но это не превышает суггестивных воздействий, наблюдаемых при лечении физиотерапевтическими и фармакологическими средствами.

В последнее время стали комбинировать аэроионотерапию с аэрозольтерапией под названием электроаэрозольтерапии.

В доступной нам литературе до 1959 г. мы не нашли данных о лечении аэроионами дерматологических больных и, поэтому, у нас нет данных о том, какие результаты дает аэроионотерапия, какие показания и противопоказания и какие побочные явления могут быть при этом, в том числе и при лечении профессиональных дерматозов.

Поэтому вместе с В. Хуут, Э. Лаксберг, Х. Туулом и Х. Пыдером мы изучили лечебное действие аэроионов с отрицательным зарядом при лечении больных экземой и невродермитом (1959).

Для проведения аэроионотерапии у больных с поражениями кожи мы пользовались электроэфлювиальным аэроионизатором, сконструированным на кафедре физики Тартуского государственного университета (Т. К. Прюллер, Я. Ю. Рейнет, В. Ю. Кийс, 1957).

Аэроионы ингалируются один раз в день по 15 минут. Курс лечения состоит из 20—30 сеансов. Оценка результатов лечения была следующей: за выздоровление мы принимали такое состояние, при котором в течение лечения и последующего контрольного периода исчезали все болезненные явления.

Значительное улучшение — субъективные жалобы и морфологические изменения кожи исчезали, но полного функционального регресса кожи все же не было.

Улучшение — субъективных жалоб уже не было, но в динамике кожного процесса еще не отмечалось полной регрессии, точно также и кожные тесты были еще положительными.

В сравнительную группу вошли больные, которые лечились обычными средствами. Все больные пользовались общим и симптоматическим лечением.

В течение аэроионотерапии сначала изменялось субъективное состояние больного. Уже после первых ингаляций исчезал или уменьшался кожный зуд. В течение лечения происходили значительные объективные изменения функционального состояния сосудистого и нейрорецепторного аппаратов кожи. Все кожные пробы, проведенные до начала лечения, давали отклонение от нормы, в особенности у больных экземой. В этой группе больных, как правило, наблюдалось увеличение волдыря от гистамина, снижение резистентности капилляров и мелких кровеносных сосудов кожи, асимметрия результатов кожных проб. При нейродермите отклонения от нормы кожных проб были относительно меньшими, чем при экземе. Здесь реже встречались падение резистентности кожных сосудов и красный дермографизм. Гистаминовая реакция у больных этой группы была патологически инертной.

После проведения аэроионотерапии к концу наблюдения у трех четвертей всех больных показатели реактивного состояния кожных сосудов приблизились к аналогичным показателям контрольной группы, то-есть достигли нормы. Представленные данные указывают на положительное влияние аэроионотерапии на больных экземой и нейродермитом вследствие нормализации реактивного состояния кожных сосудов.

В течение аэроионотерапии значительно изменялась динамика кожного процесса. В острых случаях заболевания это проявлялось в уменьшении экссудативного процесса, а именно — в уменьшении гиперемии и мокнутия, в подсыхании пузырьков и эпителизации эрозии. Значительно слабее были изменения в очагах нейродермита, где у отдельных больных уменьшалась лихенизация и после рассасывания инфильтрата наступала вторичная пигментация. Отмечался закономерный параллелизм между динамикой кожного процесса и изменениями реактивного состояния кожных сосудов. Параллельно с улучшением заболевания кожи нормализовалась также патологически измененная реактивность кожи. Особенно ярко это проявлялось в гистаминовой пробе.

Общий обзор достигнутых нами результатов лечения дает таблица 55.

Из приведенного видно, что наилучшие результаты давала аэроионотерапия в комбинации с новокаином, значительно превышая результаты лечения, полученные у больных экземой и нейродермитом, леченных только одним новокаином.

Сравнивая наши данные с литературными мы видим, что аэроионотерапия в комбинации с новокаином дает результаты, сходные или даже превышающие результаты, полученные В. А.

Обзор результатов лечения

Методы лечения	Число больных	Число случаев выздоровления	Число случаев улучшения	Число оставшихся без изменения	Число случаев ухудшения
Аэроионотерапия	28	8	13	7	—
Аэроионотерапия и новокаиновая терапия	24	12	8	2	2
Новокаиновая терапия	25	9	10	2	4
	77	29	31	11	6

Лаптевым и А. Ф. Никитиным, а также Л. И. Фандеевым и др. от одного новокаина. Благодаря этому можно рекомендовать применять этот комбинированный способ.

Наш материал не позволяет выяснить вопрос о механизме действия аэроионотерапии и не дает особого дополнения к описанным в литературе положениям. Эффективность лечения в случаях невроза дает возможность предположить, что при этом, кроме действия аэроионов, имеет значение внушение.

Аэроионотерапия не вызвала у больных стойкого ухудшения кожного процесса, а у некоторых наступало временное обострение дерматоза, которое длилось не более двух-трех дней.

Осложнений не наблюдалось также во время лечения. Только у двух больных после шестой-десятой ингаляции наступил легкий конъюнктивит, который прошел после того, как стали применять защитные очки.

Трое наших больных (два с невродермитом и один с экземой) страдали, кроме дерматоза, бронхиальной астмой. Под влиянием аэроионотерапии у двух из этих больных приступы астмы не повторялись ни во время лечения, ни в период контроля. У всех трех больных кожный процесс значительно улучшился.

В период лечения отмечалась закономерная связь между результатами лечения и общими климатическими условиями. Результаты лечения были более эффективными в солнечный весенне-летний период и менее успешными в осенне-зимнее время, с чем необходимо считаться при назначении аэроионотерапии.

В 1962 году появились в печати результаты исследований В. Я. Арутюнова, Т. И. Големба и Н. Л. Крылова о применении аэроионов с отрицательным зарядом при лечении больных нев-

родермитом, экзематизированным дерматитом, дисгидротической, микробной и сикотической экземой. Авторы пришли к выводу, что общая аэроионизация оказала хорошее влияние на самочувствие больных и на нормализацию сна у них. Непосредственная аэроионизация очагов болезни оказала более благоприятное действие на изменения воспалительного процесса. При этом в острой стадии дерматоза может произойти обострение процесса. Считается необходимым разработать комбинированные показания для проведения общей и местной аэроионотерапии.

Проведенные нами исследования показали:

1. Аэроионотерапия не предотвращает рецидивы, но уменьшает или устраняет у большинства больных экземой и невродермитом субъективные жалобы и вызывает улучшение или полное исчезновение морфологических изменений, благодаря чему аэроионотерапия играет определенную роль в комплексном лечении экземы и невродермита.
2. Аэроионотерапия особенно показана при заболеваниях интенсивным зудом кожи и расстройства сна.
3. Десенсибилизирующее действие отрицательных аэроионов можно целесообразно использовать с целью предупреждения аллергических дерматитов и их рецидивов у тех лиц, которые имеют контакт с производственными аллергенами.

V. ВЫВОДЫ

1. Результаты клинических и экспериментальных исследований показывают, что длительный и повторный контакт кожи со сланцевыми продуктами, содержащими высокомолекулярные углеводороды, является причиной воспалительных, дистрофических и дистрофически-пролиферативных изменений кожи, а также может способствовать ее сенсibilизации или фотосенсibilизации.
2. В процессе циклического развития кожных изменений воспалительные и пролиферативные явления предшествуют дистрофически-пролиферативным (бластоматозным) изменениям.
3. Профессиональные изменения кожи, вызванные сланцевыми продуктами, характеризуются полиморфизмом клинических симптомов, преобладанием явлений воспалительного характера и соответствующих профессиональных примет.
4. Кожа реагирует на действие продуктов перегонки сланца как единая система органов.
5. Кроме местной компенсаторной реакции и неспецифических кожных изменений, сланцевые продукты вызывают резор-

- птивным и нейрорефлекторным путем расстройства общего состояния организма (нарушение нейротрофики и др.).
6. Закономерная связь между развитием бластоматозных изменений кожи, индуцированных продуктами перегонки сланца и активностью соединительной ткани и ферментативных процессов, показывает, что существенное значение в развитии бластоматозных изменений имеет активность соединительной ткани и ферментативных процессов.
 7. При возникновении кожных заболеваний, кроме характера продуктов перегонки сланца, длительности контакта, имеют также значение фокальные инфекции и некоторые потенцирующие и коканцерогенные раздражители (микротравма, термические повреждения кожи и др.).
 8. Медикаментозные воздействия на нервную систему могут вызывать изменения в развитии и течении бластоматозного процесса.
 9. Пользование комплексными методами исследования кожи (клиническое исследование, определение функционального состояния с одновременным люминесцентным анализом и т. д.) дает возможность диагностировать вызванные сланцевыми продуктами кожные заболевания в ранней стадии их развития и своевременно проводить профилактические мероприятия.
 10. В комплексе профилактических мероприятий для достижения минимального контакта со сланцевыми продуктами существенное значение имеет дальнейшее усовершенствование автоматизации трудового процесса, более полная герметизация и применение рабочими индивидуальных защитно-очищающих средств с обязательным чередованием последних.

VI. ЛИТЕРАТУРА

- Аарна А., Каск К., Рейер А., Ылик И. — (Aarna, A., Kask, K., Reier, A., Orik, I.) — Põlevkivi, ERK, Tallinn 1954.
- Аарна А. (Aarna, A.) — Põlevkivi töötlemise skeemist. Tehnika ja tootmine 1958, 2, 2, 5—8.
- Авдеева И. А. — К вопросу о роли нервной системы в переходе так называемых предраковых состояний в рак (экспериментальные функционально-морфологические исследования). Тезисы докл. Научн. сессия по пробл. «Нервная система в опухолевом процессе». Киевск. научно-иссл. рентгено-радиол. и онкол. ин-т, Киев 1955, 61—64.
- Аккерберг И. И., Юргенсон И. А., Янес Х. Я. — Санитарные условия труда при работе на сланцевых генераторах малой производительности. — Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, сб. 2, 23—60, Эстгосиздат, Таллин 1955.
- Аккерберг И. И., Блинова Э. А., Видоменко А. Н., Юргенсон И. А., Янес Х. Я. — Санитарная характеристика труда в генераторном цехе сланцехимического комбината «Кивиыли». Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, 1960, IV, 25—42.

- Александров И. С. — О влиянии сланцевого бензина на вегетативную нервную систему. Труды Ленинградского научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947, 54—58.
- Александров И. С. и Цибина М. Г. — Некоторые данные о влиянии сланцевого бензина на условные рефлексы у мышей. Труды Ленинградского научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947, 48—53.
- Александров И. С., Крепс И. Ф. — Наблюдения над токсическими свойствами сланцевого дизельного топлива. Труды Ленинградского научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947, 103—110.
- Анисимов А. Н. — Гигиеническая оценка условий труда на сланцевых газогенераторах большой производительности. Вопросы гигиены труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 2, 9—31, Эстгосиздат, Таллин 1955.
- Аренд Ю. — Arend, J. Aju suurte poolkerade kahjustamise mõjust nekrootilise koe organisatsiooni protsessis. Kandidaadidissertatsioon, Tartu 1955.
- Арутюнов В. Я., Големба П. И. и Н. П. Крылов — Аэроионотерапия больных экземой и невродермитом. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Москва 1962, 150—154.
- Бабичев В. А. — Влияние новокаина на биоэлектрическую активность коры головного мозга кроликов. Фармакол. и токсиколог. 1957, 20, 6, 70—71.
- Бабичек В. В. — Руководство к практическим занятиям по фармакологии и общей рецептуре. М. 1962.
- Бабкова А. А. — Электрофизиологические показатели функциональных нарушений нервной системы при заболеваниях кожи. Проблемы функционального направления в дерматологии, Медгиз 1954.
- Батунин М. П., Зенин А. С. — Профессиональные болезни кожи. Горький 1933.
- Баяндуров Б. И. — Трофическая функция головного мозга. Медгиз, Москва 1949.
- Белахов И. Л., Кабанчик С. М. — К кн.: Сборник трудов Центрального кожно-венерологического ин-та. Отдел дерматологии. М. 1939, т. 5, стр. 157.
- Беленький И. Б. — Здравоохранение Белоруссии 1957. 10, стр. 49.
- Беленький И. Б. — Вторая модификация защитно-отмывочной пасты для профилактики профессиональных болезней кожи. В кн.: Сборник научн. работ Белорусск. кожно-венерологического ин-та. Минск 1959, т. 61, 338.
- Белюсова А. К. — О механизмах биосинтеза нуклеиновых кислот в клетках нормальных и опухолевых тканей. X сессия общего собрания АМН СССР. Тезисы докл., М. 1956, 13—14.
- Бельский М. В. — О некоторых побочных явлениях при внутривенном лечении новокаином. Вестник венерологии и дерматологии. Медгиз 1954, 1, 24—26.
- Березина М. П. — Влияние аэроионов на функциональное состояние периферического нервно-мышечного аппарата и спинно-мозговых центров человека при повреждениях позвоночника. Тезисы докладов. Научное совещание, посвященное физиологическому действию и терапевтическому применению аэроионов. Ленинград 1955, 26—27.
- Благодатова Е. Т. — Влияние аэроионов отрицательного знака заряда на возбудимость анемизированного нервно-мышечного аппарата. Тезисы докладов. Второе научное совещание, посвященное физиологиче-

- скому действию и терапевтическому применению аэроионов. Рига 1957, 10—II.
- Боговский П. А. — Vaegtoite ja glükoosisüste mōjust haava organisatsioonilise protsessi morfoloogiale (maksas). Kandidaadidissertatsioon, Tartu 1949.
- Боговский П. А. — О морфологических изменениях у белой мыши при смазывании кожи сланцевым котельным топливом в хроническом опыте. Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, сб. 1, Таллин 1953, 69—83.
- Боговский П. В. — О действии сланцевого котельного топлива на белых мышей в хроническом опыте. Фармакол. и токсикол. 1954, 17, 3, 56—59.
- Боговский П. А. — О бластомогенности сланцевого шпало-пропиточного масла. Изв. АН Эстонской ССР 1955, 4, 3, 488—494.
- Боговский П. А. — Действие сланцевого масла — мягчителя для резиновой промышленности на белых мышей в хроническом опыте. В кн.: Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, сб. 2, Таллин 1955, 209—216.
- Боговский П. А. — К вопросу о бластомогенном действии генераторной смолы из горючих сланцев. В кн.: Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, сб. 3, Таллин 1958, 172—185.
- Боговский П. А. — Профессиональные опухоли кожи, вызываемые продуктами переработки горючих ископаемых. Медгиз 1960.
- Боговский П. А. — Канцерогенное действие сланцепродуктов. Таллин 1961.
- Брусилловская А. И. — Материалы к вопросу о токсичности сланцевого бензина. Труды Ленинградского научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947.
- Булатов П. К. — Влияние легких аэроионов отрицательного знака на анафилактический шок у кроликов. Вопросы экспериментальной биологии и медицины 1951, вып. 1, 145.
- Булатов П. К. — К вопросу о дозе легких аэроионов отрицательного или положительного знаков заряда при лечении больных бронхиальной астмой. Тезисы докладов. Второе научное совещание, посвященное физиологическому действию и терапевтическому применению аэроионов. Рига 1957, 12—13.
- Вадова А. В., Постникова З. А. и Н. М. Чистова — Влияние нарушения иннервации на рост вирусных папиллом у кроликов. Вопросы онкологии, т. 1, 1955, 2, 14—21.
- Вальдес А. О. — О роли центральной нервной системы в возникновении ожирения печеночных клеток. (Экспериментальное исследование). Архив патологии 1952, 2, 34—39.
- Вальдес А. О. — О дистрофическом ожирении миокарда при нарушении деятельности центральной нервной системы. Архив патологии 1954, 16, 4, 27—30.
- Вальдес А. О. — О зависимости развития ожирения клеток паренхиматозных органов от состояния питания организма и о влиянии впрыскиваний глюкозы на процесс ожирения клеток. (Экспериментальное исследование). Архив патологии 1955, 5, 46—50.
- Васильев Л. Л., Латманисова Л. В. — О влиянии униполярной аэроионизации на функциональное состояние денервированных мышц. Научный бюллетень Лен. гос. университета 1947, 18.
- Васильев Л. Л. — 1. Теория и практика лечения ионизированным воздухом. Ленинград 1953.
2. Текущие проблемы физиологического и лечебного действия аэроионов. Тезисы докладов. Второе научное совещание, посвященное физиологическому действию и терапевтическому применению аэроионов. Рига 1957, 3—7.

- Васильев Ю. М. — Соединительная ткань и опухолевый рост в эксперименте. Москва 1961.
- Васильев Ю. М. — Роль изменений местной среды клеток эпителия и соединительной ткани в канцерогенезе. Тезисы докладов. VIII международный противораковый конгресс 1962, 25.
- Вахтер Х. Т., Шамардина Н. А. — Naha neuroreflektorsetest häiretest ekseemihäigeil. TRU Arstiteaduskonna tööd. Tartu 1956, vihik 40, 89—98.
- Вахтер Х. Т. — О развитии опухолей, индуцированных сланцевыми маслами в связи с медикаментозным воздействием на нервную систему. Вопросы онкологии 1957, т. 3, 2, 204—207.
- Вахтер Х. Т. — Экспериментальные материалы о морфогенезе развития опухолей, индуцированных сланцевыми маслами. Ученые записки Тартуского гос. университета 1959, в. 79, 99—103.
- Вахтер Х. Т. — О влиянии термического повреждения на развитие опухолей, индуцированных сланцевыми маслами. Вопросы онкологии 1959, т. 5, 12, 668—672.
- Вахтер Х. Т. — О применении аэроионов отрицательного знака при лечении больных экземой и невродермитом. Вестник дерматологии и венерологии 1960, 7, 27—30.
- Вахтер Х. Т. — О значении сланцевых масел в этиопатогенезе некоторых дерматозов. Ученые записки Тартуского гос. университета 1961, в. 112, IV, 70—76.
- Вахтер Х., Хуут В., Лаксберг Э., Туул, Х., Пыдер Х. — О действии аэроионизации при лечении экземы и нейродермита. Вопросы курортологии 1959, V, 379—384.
- Ведерников Г. Ф. — Опыт лечения бром-кофеином и новокаином некоторых кожных заболеваний. Здравсохранение Казахстана 1951, 6, 27—28.
- Ведров Н. С., Долгов Л. П. — О специфической сенсibilизации кожи к простым химическим веществам. Советский вестник венерологии и дерматологии 1935, 9, 829—844.
- Ведров Н. С., Скляр В. Р. — Дерматозы от нефтяных масел В кн.: Заболевания кожи от охлаждающих жидкостей и нефтяных масел, 3—27, М.-Л. 1937.
- Веймер А. (Veimer, A.) — Eesti NSV sotsialistlik industrialiseerimine. Tallinn, ERK 1958.
- Вексель М. В. — Реактивность сосудистой системы при сифилисе. Эксперим. и клинич. исследования Ленинградского кожно-венерологического ин-та, т. 8, Л. 1951.
- Видгорчик Н. А. — Методика изучения заболеваемости с потерей трудоспособности. Изд. Ленинградск. научно-исследовательского института гигиены труда и профзаболеваний. Ленинград 1948.
- Воскресенская А. К. — Опыт получения экспериментального кожного рака у собак и роль нервной системы в происхождении новообразовательного процесса. Труды физиол. лабор. им. Павлова 1948, XIV, 166—177.
- Высамяэ А. — Difteeria toksiooni toimest nekrootilise kolde organisatsiooni protsessis (maksas). Kandidaadidissertatsioon. Tartu 1954.
- Высамяэ А. И. — О действии дифтерийного токсина на процесс организации некротического очага (в печени). (Экспериментальное исследование). Автореферат. Тарту 1954.
- Высамяэ А. И. — О канцерогенном действии сажи горючих сланцев на белых мышей. Вопросы онкологии 1958, 4, 4, 408—411.
- Гладков А. — Люминесцентный анализ в медицине. М. Кишинев 1958.
- Глазунов М. Ф. — Гистогенез опухолей. В кн.: Злокачественные опухоли, т. 1, часть 1, гл. IX, 127—147. Медгиз Л. 1947.

- Глазунов М. Ф., Блинова Г. А. — Роговой моллюск (кератоакантома) нижней губы. Доброкачественный роговой моллюск. Вопросы онкологии 1960, 6, 12, 8—29.
- Горталум Г. М. — К вопросу о токсических свойствах генераторной смолы эстонских сланцев. Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, сб. 2, 198—208, Эстгосиздат, Таллин 1955.
- Горталум Г. М., Дикун П. П. — Определение содержания 3,4-бензпирена в некоторых сланцепродуктах и сточных водах сланцехимического производства. Гиг. и санит. 1958, 8, 24—27.
- Горталум Г. М., Боговский П. А., Кожевников А. В. — О деканцерогенизации некоторых продуктов сланцевой промышленности. VIII международный противораковый конгресс. Тезисы докладов 1962, 28.
- Гринчар Ф. Н., Долгов А. П. — Проблема профессиональных дерматозов и пиодермии. Вестник венерологии и дерматологии 1948, 1, 3—6.
- Гринчар Ф. Н., Рахманов В. А. — Заболевания кожи от антрацена и его производных. В кн.: Вопросы оздоровления труда в производстве антрахиона. М.—Л. 1933, 27—48.
- Гринштейн А. М., Попова Н. А. — О рефлекторном дермографизме. Врачебн. дело 1926, 21, 1675—1680.
- Гринштейн А. М., Попова Н. А. — О рефлекторном дермографизме, Врачебн. дело 1926, 22, 1799—1784.
- Гробштейн С. С., Керсанов М. Э. — Лечение генуинной озы аэроионизацией и прямым переливанием крови. Вестник оториноларингологии 1948, 1, 1951.
- Гунтер А. П., Сяритс А. А., Марипуу И. П. — О состоянии здоровья рабочих газогенераторных цехов сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве». Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР 1955, сб. 2, 142—152. Эстгосиздат. Таллин.
- Давыдовский И. В. — Состояние и перспективы разработки проблемы рака. В кн.: Злокачественные новообразования. Тр. X сессии общего собрания АМН СССР, 7—13. Медгиз М. 1959.
- Данецкая О. Л. — Опыт деканцерогенизации сланцевой камерной смолы. Журн. Гигиена и санитария 1952, 10, 26—31.
- Данецкая О. Л. — К профилактике рака кожи у работающих в сланцеперерабатывающей промышленности. Вopr. гиг. и истории санитарного дела. Тр. Лен. сан.-гиг. мед. ин-та 1953, т. 14, 82—88. Л.
- Данецкая О. Л. — Применение токов высокой частоты и других агентов для деканцерогенизации высокотемпературной сланцевой камерной смолы. Журн. Гигиена и санитария 1954, 12, 23—28.
- Данецкая О. Л. — Применение ультразвука и УВЧ для обезвреживания канцерогенной сланцевой камерной смолы. Сб. Тезисы докладов и выступлений на Всесоюзной научной конференции по вопросам гигиены воздуха, гигиены воды и санитарной бактериологии. Всесоюзный НИИ общей и коммунальной гигиены АМН СССР, 1955, 103—104.
- Данецкая О. Л. — Применение ультразвука и токов высокой частоты для обезвреживания канцерогенной сланцевой камерной смолы. Журн. Гигиена и санитария 1958, 9, 29—35.
- Данецкая О. Л. — Экспериментальные исследования к профилактике рака, вызываемого сланцепродуктами. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ленинград, 1960.
- Добровотворская Н. В. — Кожная адреналиновая и морфинная реакция как метод изучения реактивности кожи. Труды Туркменского кожно-венерологического ин-та. Ашхабад 1940, 47—95.
- Долгов А. П. — Токсические меланодермии. Докторская диссертация, 1946 (ГЦНМБ).
- Долгов А. П. — Классификация химических веществ, применяемых в промышленности, по действию их на кожу. Вестник венерологии и дерматологии 1949, 6, 7—12.

- Жадин В. В. — Заболевания кожи от охлаждающих жидкостей и нефтяных масел. М.-Л. 1937, 88.
- Жунко В. И., Лаженицын Ю. Б. — Основы термической переработки топлива. Гостоптехиздат, Л. 1954.
- Заварзин А. А. — Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. М. 1945, в. 1; 1947, в. 2.
- Зенин А. С., Кубарев М. В. — Лечение экземы внутривенным введением новокаина. Вестник венерологии и дерматологии. Медгиз 1952, 4, 15—16.
- Зильбер Л. А. — Иммунологический аспект канцерогенеза. Berliner Symposium über Fragen der Carcinogenese. Berlin 1960, 133—138.
- Иванов Д. Д. — Гистопатология вегетативного отдела нервной системы при раке матки у женщин. Тезисы докл. Научная сессия по пробл. «Нервная система в опухолевом процессе». Киевск. научно-исследов. рентгено-радиол. и онкол. ин-т, Киев, Гос-медиздат. УССР 1955, 58—60.
- Израэльсон З. И., Каплун С. И. — Курс гигиены труда. Медгиз 1946.
- Кавецкий Р. Е. — О роли изменений центральной нервной системы в патогенезе опухолевой болезни. Мед. журнал АН УССР 1954, 24, 3, 3—4.
- Кавецкий Р. Е. — Тканевой обмен при раке. Журн. мед. цикл. ВУАН 1931, 1, 72—82.
- Кавецкий Р. Е. — О путях взаимодействия опухоли и организма. VIII международный противораковый конгресс. Тезисы докладов, 1962, 23.
- Каладдзе Н. И. — Структурные изменения различных отделов нервной системы при раке некоторых внутренних органов. Автореферат канд. дисс. Тбилиси 1955, 16.
- Карлин Д. О. — О профилактике и патогенезе фолликулитов, вызванных смазочными маслами. Экспериментальные и клинические исследования. Ленинградский кожно-венерологический институт, V, Л. 1945.
- Касьянов В. М. — Изменения высшей нервной деятельности собаки при экспериментальном разрушении задне-лимбических областей коры головного мозга (физиологическая характеристика). Диссертация докторская. Москва 1947.
- Кингисепп Г., Раатма А. — Исследование токсического действия котельного топлива, камерной и генераторной сланцевых смол. Фармакология и токсикология 1952, 5, 50—52.
- Ковалевский К. Л. — Содержание мелких лабораторных животных в вивариях. ОГИЗ сельхозгиз. 1949.
- Ковалевский К. Л. — Лабораторное животноводство. Издательство Академии медицинских наук СССР, Москва 1951, 32.
- Когерман П. — Kogermann, P. Eesti põlevkivi ja selle rahvamajanduslik tähtsus. RK «Poliitiline Kirjandus», Tallinn 1948.
- Кожевникова Е. П. — К вопросу о влиянии высшей нервной деятельности на развитие экспериментальных опухолей. Архив патол. 1953, XV, 22—27.
- Кожевников П. В. — Необходимость пересмотра номенклатуры кожных болезней. Вестник венерологии и дерматологии 1952, 5, 13—20.
- Кожевников А. В. — Горючие сланцы, т. I—IV, ГИЗ Научная литература. Тарту 1947.
- Кожевников А., Боговский П., Горталум Г. — Деканцерогенизация сланцевой камерной смолы путем ее коксования. Известия Академии Наук Эстонской ССР, 1961, 3, 167—174.
- Койранский С. Б. — (редактор) — Справочник для санитарно-промышленных врачей. Институт гигиены труда и профзаболеваний. Ленгорздравотдел, Ленинград 1940.

Колесников Н. М. — Действие нефтей на животный организм (экспериментально). — Константинова-Шлезингер М. А. — Люминесцентный анализ. М.-Л. 1948.

Краюхина В. Н. — Профессиональные заболевания кожи и их профилактика на нефтеперерабатывающем заводе. Гигиена и санитария 1947, 11, 53.

Крепс И. Ф. — Токсическое действие сланцевого и нефтяного бензинов на голубей. Труды Ленинградского Научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947, 47.

Крепс И. Ф. — Местное действие сланцевого бензина. Труды Ленинградского Научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947, 97—102.

Кучеренко М. Т. — Влияние новокаина на температуру тела кроликов. Фармакология и токсикология 1954, т. 17, 1, 19—22.

Лаврова К. Д. — Патолого-гистологические исследования сравнительной токсичности сланцевого и нефтяного бензинов. Труды Ленинградского Научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947.

Лазарев Н. В. — Общие основы промышленной токсикологии. Медгиз, Ленинград 1938.

Лазарев Н. В. — Химическая характеристика жидких сланцепродуктов. Труды Ленинградского Научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947, 9—17.

Лазарев Н. В. и Гегель О. Г. — Исследование токсичности различных фракций сланцевого бензина. Труды Ленинградского Научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов. Ленинград 1947, 24—34.

Лазарев Н. В. (под редакцией) — Вредные вещества в промышленности. Ч. I. Органические вещества. Изд. 3-е. Госхимиздат. Л. 1954.

Лаптев В. А., Никитина А. Ф. — Изыскание рациональных методов лечения новокаином больных экземой и невродермитом. Вестник венерологии и дерматологии 1952, 4.

Ларионов Л. Ф., Соболева Н. Г., Шабал Л. М. — О канцерогенном действии некоторых сланцевых смол. Вестн. рентгенол. и радиол. 1934, 13, 131—143.

Ларионов Л. Ф. — Рак и эндокринная система. Ленинград 1938, 232.

Ларионов Л. Ф. — О канцерогенном действии смол из эстонских сланцев. В кн.: Ленинградского Научно-исследовательского института гигиены труда и профессиональных заболеваний. Том XI, часть 1-я. Материалы по токсикологии сланцепродуктов 1947, 118—119.

Ларионов Л. Ф. — Трофическая теория развития злокачественных опухолей. Успехи совр. биол. 1955, 39, 2, 196—211.

Ларионов Л. Ф. — Рак как биологическое явление. Злокачественные новообразования. Труды X сессии Академии мед. наук СССР. М. 1959.

Латков В. Ф. — Патологическая гистология нервных элементов надпочечника при туберкулезе, пневмонии и раке желудка. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1938, V, 1, 43—46.

Латманисова Л. Ф. — Функциональные особенности нервной системы при раке. Ученые записки Ленингр. мед. ин-та 1956, 20, 6, 1—200.

Лебединская С. И. — Возникновение и развитие индуцированных опухолей при некоторых условиях применения добавочных раздражителей. Проблема реактивности в патологии. Медгиз, Москва 1954, 322.

- Лебединская С. И., Соловьев А. А. — О некоторых путях экспериментального изучения опухолей на основе учения И. П. Павлова. Клиническая медицина 1951, 24, 3, 11—15.
- Лебединская С. И., Соловьев А. А. — Значение метода условных рефлексов в изучении патогенеза злокачественных опухолей в эксперименте. Тезисы докл. Научная сессия по пробл. «Нервная система в опухолевом процессе», Киев 1955, 9—10.
- Лепорский Н. И. — Болезни поджелудочной железы. М. Медгиз 1951.
- Лихарева К. И. — Динамическое наблюдение за больными с профессиональными сенсibilизационными дерматозами. Тезисы докладов научн. сессии, посвящ. 30-летней деятельности Ленинградского научно-исследов. ин-та гигиены труда и профзаболеваний. Ленинград 1964, 127—128.
- Логинов А. В. — Дифференциальный метод исследования функциональных нарушений нервной-сосудистой системы кожи при дерматозах. В кн.: Экспериментальные и клинические исследования, т. VII. Ленинград 1948, 27—138.
- Логинов А. В. — Штриковый метод исследования нервно-рефлекторных сосудистых реакций. Эксперимен. и клинич. исследования Ленингр. кожно-венерологического ин-та, т. 9, Л. 1952.
- Логинов А. В. — О зависимости кожных сосудистых реакций от функционального состояния коры головного мозга. Экспериментальные и клинические исследования, т. X, Медгиз 1954, 9—37.
- Лука А., (Luha, A.) — Eesti NSV maavarad. Tartu 1946.
- Люблинский Б. А., Полей Б. М. — Профессиональные болезни кожи у рабочих коксохимзавода. Сборник научных работ Днепропетровского областного кожно-венерологического института 1937, 27.
- Мазик И. В. — Анализ заболеваемости с временной потерей трудоспособности рабочих сланцеперерабатывающей промышленности. Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР, Эстгосиздат, Таллин 1955, сб. 2, 119—128.
- Малиновский И. С. — Сравнительная оценка смолистых раздражающих веществ при действии их на кожу животных в целях экспериментального воспроизведения злокачественных новообразований. Вопросы онкологии. М. 1930, 1/4, 23.
- Малюгина Л. Л., Миронова А. И., Федоров В. К. и Шабад Л. М. — О значении типологических особенностей высшей нервной деятельности при возникновении и развитии опухолей, вызванных у мышей канцерогенными веществами. 1954, БЭБ и М. 38, 9, 65—68.
- Марков Д. А. — Клиническая хронаксиметрия, 1935.
- Маслова М. Н. — Влияние аэроионов на функциональное состояние коры больших полушарий по данным электроэнцефалографии. Тезисы докладов. Научное совещание, посвященное физиологическому действию и терапевтическому применению аэроионов. Ленинград 1955, 24—25.
- Машкиллейсон Л. Н. — Лечение и профилактика кожных болезней. М. 1957, 344.
- Машковский М. Д. — Лекарственные средства. М. 1958, 634.
- Медведева Е. А., Дайнеко Л. Н., Жуков В. Н., Белавцева И. С. — Значение люминесцентного метода в диагностике некоторых дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии 1961, 6, 17—20.
- Мейсель М. Н. — Люминесцентно-микроскопический анализ функционального состояния живого вещества. Изв. АН СССР, серия физическая. Материалы III Совещания по люминесценции и применению светосоставов, 1951, т. XV, 6, 788—792.
- Мейсель М. Н. — Флуоресцентная цитохимия раковой клетки. VIII Международный противораковый конгресс. Тезисы докладов. Медгиз 1962, 124.

- Мелихова Е. Ф. — Влияние хронической функциональной нервной травмы на ход новообразовательного процесса в коже при экспериментальном раке у белых мышей. Материалы по эволюционной физиологии 1956, 1, 201—212.
- Молотков А. Г. — Трофическая функция нервной системы как основа патологических процессов в хирургии. 17-й съезд росс. хирургов, Л. 1925, 295—301. Русск. физиол. журн. им. И. М. Сеченова 1925, VIII, 5—6, 9—III.
- Мюльбер А. А., Сытинский И. А., Чайка Т. В. — Электрофоретический анализ растворимых белков опухолей головного мозга человека. VIII международный противораковый конгресс. Тезисы докладов. Москва 1962, 423—424.
- Нейман И. М. — Тканевой обмен ракового организма. Мед. журн. УАН 1935, 4, 695—702.
- Нейман И. М. — О некоторых спорных вопросах этиологии и патогенеза злокачественных опухолей. Патол. физиол. и эксперим. терапия 1958, 2, 3, 10—13.
- Некачалов Б. Я. — О пековых и других профессиональных заболеваниях кожи в условиях углехимической промышленности Кузбаса. Юбилейный сборник, посвященный проф. А. А. Боголепову. Новосибирск 1938.
- Никитина А. Ф. — Изыскание рациональных способов лечения новокаином больных экземой и невродермитом. Вестник венерологии и дерматологии. Медгиз 1952, 4, 10—14.
- Нурманд Л. П. — Об электрометрических изменениях кожи у больных тиреотоксикозом. Вестник дерматологии и венерологии 1961, 9, 38—42.
- Нурманд Л. П., Вахтер Х. Т., Кальяс Л. А. — Сравнительное исследование вредного действия сланцевого масла Кохтла-Ярве на организм подопытных животных. Здравоохранение Советской Эстонии 1955, 3, 213—222.
- Нурманд Л. П., Вахтер Х. Т., Кальяс Л. А. — Сравнительное исследование вредного действия сланцевых масел Кохтла-Ярве на организм подопытных животных. Тезисы докладов научной конференции Ученого совета министерства здравоохранения Советской Эстонии, Института экспериментальной и клинической медицины АН ЭССР и Таллинского научно-исследовательского ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены Минздрава ЭССР, 1954, 39.
- Осипов Д. Т. — Опыт применения защитной мази Селиского на работах с керосином и бензином. Вестник венерологии и дерматологии 1940, 3.
- Певзнер Е. С. и Р. И. Раскина — Отмывочно-защитная паста и ее значение в профилактике гнойничковых заболеваний кожи. Здравоохранение Белоруссии 1958, 1, 55—56.
- Певзнер Е. С., Раскина Р. И. — Профилактика пиодермии у рабочих металлообрабатывающей и станкостроительной промышленности. Здравоохранение Белоруссии 1959, 5, 22—24.
- Певзнер Е. С., И. Б. Беленький, А. Т. Сосновский, В. Ф. Гилевская, Р. И. Раскина, Л. Ф. Хавкин — Опыт применения новой отмывочной пасты. Сб. Научн. работ Белорусск. кожно-венерологическ. института. Минск 1957, 5, 220—222.
- Петров Н. Н. — Достоверное и спорное в патогенезе и этиологии злокачественных опухолей. Совр. пробл. теорет. медиц., т. 147, Ленинград 1936.
- Петров Н. Н. — Краткий очерк основных материалов для выработки теории опухолевого роста. Медгиз, Л. 1945.
- Петров Н. Н. — В кн.: Межинститутское совещание по вопросам этиологии и патогенеза опухолей. Тезисы доклада. М. 1953, 4—5.
- Петров Н. Н., Кроткина Н. А., Вазова А. В., Постникова З. А. — Динамика возникновения и развития злокачественного роста в эксперименте на обезьянах. М. 1951.

- Петров М. К., Усиевич М. А. — О пределах отношения организма и бром. Материалы V Всесоюзного съезда физиологов 1934.
- Петрова М. К. — О роли функционально ослабленной коры головного мозга в возникновении различных патологических процессов в организме. Медгиз 1946.
- Петрова Н. С. — К вопросу о зависимости кожной температуры от функционального состояния коры головного мозга у больных гипертонической болезнью. Здравоохранение Узбекистана 1954, 2, 32—40.
- Поварин И. Г. — Моющие средства. М. 1946.
- Подар У. Я. — О влиянии некоторых снотворных и возбуждающих медикаментов на раневой организационный процесс (в печени). (Экспериментальное морфологическое исследование). Автореферат. Тарту 1953.
- Подар У. (Podar, U.) — Mõningate uinutite ja erutavate medikamentide mõjust haava organisatsioonilisele protsessile (maksas). Kandidaadidissertatsioon, Tartu 1953.
- Подвысоцкая О. Н. — Экзема и дерматиты, их клиника, патогенез и лечение. Барнаул 1950.
- Полонский З. Б., Хесин М. Н. — Защитные пасты (мази) для предохранения кожного покрова от воздействия некоторых веществ в производственных условиях. М. 1950.
- Постановление комиссии ученого медицинского совета при отделе борьбы с кожными и венерическими болезнями НК Здравоохран. СССР от 20. 4. 39. по докладу А. Б. Селиского. Профилактика профдерматозов мазями на засыхающей основе. Вестник венерологии и дерматологии 1940, II.
- Протопопов В. П. — Исследование высшей нервной деятельности в естественном эксперименте. Киев, Госмедиздат. УССР 1950.
- Протопопов В. П., Аршинова М. Н. — Основные проблемы в научно-исследовательской деятельности Института хирургии им. А. В. Вишневского АМН СССР. Вестник Акад. мед. наук СССР 1953, 4, 17—25.
- Прюллер П. К. — Аэрозоль-ионизатор. Тезисы докладов. Второе научное совещание, посвященное физиологическому действию и терапевтическому применению аэроионов. Рига 1957, 75—76.
- Прюллер П. К., Рейнет Я. Ю., Кийс В. Ю. — Высокочастотный электроэффлювиальный аэроионизатор. Передовой научно-технический и производственный опыт. Москва 1957, 3—9.
- Рахманов В. А. — Рациональная первая помощь при ожогах минеральными кислотами и щелочами. Информационные материалы ЦКВИ, 2. М. 1944.
- Рахманов В. А. — Об очищении кожи от промышленных загрязнений. Советская медицина 1944, 1—2.
- Рахманов В. А. — Руководство по дермато-венерологии, 1961, т. II, 184—186.
- Раудам Э. И., Рейнет Я. Ю. — О действии ионизированного кислорода на некоторые функции организма. Тезисы докладов. Второе научное совещание, посвященное физиологическому действию и терапевтическому применению аэроионов. Рига 1957, 79—80.
- Розенталь С. К. — Клиника и гистогенез фолликулитов, вызванных керосином, смазочными маслами и вазелином. Экспериментальные и клинические исследования по венерологии и дерматологии, т. I, 20, Ленинград 1936.
- Розенталь С. К. — К вопросу о неспецифической реактивности кожи и ее клиническом значении. Экспериментальные и клинические исследования Ленинградского кожно-венерологического ин-та, т. 7, 159—167. Ленинград 1949.
- Розенталь С. К. — Новая методика флуоресцентного определения адреналина в водных растворах и в крови. Природа 1951, 2, 67—69.

- Розенталь С. К. — Практическое значение и методы люминесцентного исследования в дерматологии. Вестник венерологии и дерматологии 1952, 1, 20—25.
- Розенталь С. К. — К истории отечественной венерологии. Вестник венерологии и дерматологии 1951, 2, 36—37.
- Розенталь С. К. — Материалы по вопросу о трофических рефlekсах и об их значении в дерматологии. Экспериментальные и клинические исследования, т. X. Медгиз 1954, 38—52.
- Русецкий И. И. — Клиническая нейровегетология. М. 1950.
- Русецкий И. И. — Вегетативные нервные нарушения. Москва 1958.
- Самунджан Е. И. — Изменения условнорефлекторной деятельности у мышей при экспериментальном раке и влияние функционального ослабления коры головного мозга на его развитие. Диссертация 1954.
- Сахаров П. П. — Мыши и крысы как лабораторные животные. В кн.: Лабораторные мыши и крысы. М. 1933, 80—90.
- Сахаров П. П., Метелкин А. И., Гудкова Е. И. — Лабораторные животные. Москва, Медгиз 1952.
- Сборник научных трудов Литовского республиканского научно-исследовательского кожно-венерологического института, т. II, Государственное издательство политической и научной литературы. Вильнюс 1953.
- Сидорик Е. П. — Изменения белковых фракций в сыворотке крови у животных с различными экспериментальными опухолями. VIII Международный противораковый конгресс. Тезисы докладов. Медгиз 1962, 423.
- Сийрде Э. К., Герасимова К. В., Иентс А. К., Сяргва В. А. — Клинические наблюдения при лечении озоны, атрофического ринита и бронхиальной астмы отрицательной ионизацией. Тезисы докладов. Второе научное совещание, посвященное физиологическому действию и терапевтическому применению аэроионов. Рига 1957, 89—91.
- Синай А. Я. — Канцерогенные свойства некоторых фракций эстонских сланцевых смол (экспериментальное исследование). Вопр. онкол. 1955, 1, 2, 40—42.
- Скоробогатова А. М. — Роль гуморального фактора действия аэроионов в условиях перекрестного кровообращения. Тезисы докладов. Второе научное совещание, посвященное физиологическому действию и терапевтическому применению аэроионов. Рига 1957, 93—94.
- Скородумова И. В. — Об афферентной иннервации опухолей. VIII Международный противораковый конгресс. Тезисы докладов. 1962, 203—204.
- Силласту В. А. — О течении процесса организации некротического очага в печени и морфологических изменениях в печени и надпочечниках при электросудорогах. (Экспериментальное морфологическое исследование). Автореферат. Тарту 1960.
- Соболева Н. Г. — Дальнейшие исследования канцерогенности сланцевых смол (гдовские сланцы). Вестник рентгенологии и радиологии 1936, т. XVI, 229.
- Соловьев А. А. — Морфология индуцированных опухолей при некоторых условиях применении добавочных раздражений. Проблема реактивности и патологии. Москва, Медгиз 1954, 331.
- Сперацкий А. Д. — Элементы построения теории медицины. Изд. В. И. Э., М. 1935.
- Сяритс А. А. — О состоянии здоровья рабочих химических цехов сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве». Вопросы гигиены труда в сланцевой промышленности Эстонской ССР 1958, III, 75—80.
- Тальтс С. (Talts, S.) — Taimeriigi tekkimine ja kujunemine. Tallinn, ERK. 1956.
- Терентьев П. В., Дубинин В. Б., Новиков Г. А. — Кролик. Государственное издательство «Советская наука», Москва 1952.
- Терещенко И. П. — К вопросу о значении функциональных изменений высших отделов центральной нервной системы в процессе метастази-

- рования перевиваемой опухоли у кролика. Проблема реактивности в патологии. Москва, Медгиз 1954, 331.
- Терещенко И. П. — Berliner Symposium über Fragen der Carcinogenese, Berlin 1960, 47.
- Томсон Н. М. — Загрязнение атмосферного воздуха продуктами неполного сгорания топлива и их гигиеническое значение. Гиг. и санит. 1950, 2, 8—12.
- Томсон Н. М. — К вопросу о профилактике рака. Гиг. и санит. 1951, II, 10—13.
- Торсуев Н. А. — Профессиональные заболевания кожи от смазочных материалов. Сборник: Профессиональные болезни кожи в Горьковском крае, под ред. Н. П. Батунина, Горький 1933, 75—113.
- Торсуев Н. А. — К гистологии фолликулитов от смазочных материалов. Сборник научных работ клиники кожно-венерических болезней Крымского медицинского института. Симферополь 1940.
- Туркевич Н. М. — Значение типологических особенностей нервной системы при возникновении и развитии рака молочной железы у мышей. Вопросы онкологии 1955, 1, 64—70.
- Турсуиов Н. Т. — Материалы и вопросу функционального исследования кожи. Автореферат дисс. канд. Ташкент 1957.
- Туру Х. (H. Turu) — Histokeemiliselt sedastatud muutusi valgete hiirte nahas kambriahjutõrva ja põievkivi fenoolide toimel. Tartu Riikliku Ülikooli Toimetised, 1959, vihik 79, 106—115.
- Туру Х. — Гистохимическая характеристика ранних изменений кожи белых мышей, вызванных бензпиреном и сланцевыми фенолами. Изв. АН Эстонской ССР 1961, серия биологическая, 3, 175.
- Туру Х. — О бластомогенном действии смолы, полученной при переработке мелкозернистого сланца на установке с твердым теплоносителем. Изв. АН Эстонской ССР 1961, серия биологическая I, 13—18.
- Уфланд Ю. М. — Теория и практика хронаксиметрии. 1941.
- Фандеев Л. И., Меркулова Л. Ф., Шмуйлите В. У. — Лечение новокаином больных экземой. О патогенезе и терапии экзем и пиодермий. Медгиз 1955. 137—143.
- Федоров В. К. — Влияние кофеина на высшую нервную деятельность мышей. Автореферат дисс. Л. 1953.
- Хазанов А. Т. — О поражении вегетативной нервной системы при раке желудка. Арх. патол. анатом. и патол. физиол. 1937, III, 3, 38—49.
- Хесин М. Н., Михеенко Н. М. — Защиты открытых частей кожи от пековой пыли. Гигиена и здоровье 1946, 7—8.
- Хисин Я. И. — Термическое разложение горючих сланцев. Гостехиздат 1948.
- Холдин С. — Zeitschrift Krebsforsch. 1930, 31, 545—556.
- Цобкалло Г. И., Кучеренко Т. М. — Действие новокаина на центральную нервную систему в различные периоды онтогенетического развития. Фармакология и токсикология, 1954, т. 17, 6, 3—5.
- Чижевский А. Л. — Аэроионизация в медицине. Проблемы ионификации, 1934, т. III, I.
- Чумаков Н. Н. — О профессиональных масляных фолликулитах. Сборник: Профессиональные болезни кожи в Горьковском крае, под ред. Н. Н. Батунина, Горький 1933, 52.
- Чумаков Н. Н., Торсуев Н. А. — Заболевания кожи от смазочных масел у рабочих автоматного отдела болтозаклепочного цеха завода «Красная Этна». Сов. дерматол. 1934, I, 47.
- Чученлин Т. Н. — О функциональных изменениях в организме при некоторых кожных заболеваниях и сифилисе. Тр. Ижевского гос. мед. ин-та. Юбилейная научная конференция. Тезисы докладов, т. 15, Ижевск 1954.

- Шабад Л. М. — Новые данные по вопросу о канцерогенном агенте. Врач. газ. 1934, 13—14.
- Шабад Л. И. — О канцерогенном действии 1 : 2 : 5 : 5 дибезантрацена. Экспериментальная саркома мышей. Арх. биол. наук 1935, т. 39, 754.
- Шабад Л. М. — Очерки экспериментальной онкологии. М. 529. Он же, в: Вопросы онкологии. Труды Всесоюзн. онкол. конференции. М. 1950, 40—45. Он же, в кн.: Межинститутское совещание по вопросам этиологии и патогенеза опухолей. Тезисы доклада. М. 1953, II.
- Шабад Л. М. — Некоторые вопросы этиологии и патогенеза рака. Вопросы онкологии 1956, т. 2, I, 10—18.
- Шабад Л. М. — Diskussion der Carcinogenese. Berliner Symposium über Fragen der Carcinogenese, Berlin 1960, 42.
- Шадурский К. С. — Фармакология как основа терапии (пособие для врачей) I. Фармакология холинэргических процессов. Минск 1959.
- Шанин А. П. — Злокачественные новообразования кожи. Руководство «Злокачественные опухоли» под. ред. проф. Н. Н. Петрова. Ленинград 1932.
- Шапиро О. Д. — Продукты перегонки каменноугольного дегтя и профпатология кожи у рабочих коксобензолных заводов Донбаса. Труды и материалы Украинского госинститута патологии и гигиены труда. Харьков 1938, XII, 27, 103.
- Шапиро И. О., Кутасников В. Я. — Опыт применения «биологических перчаток» на промышленных предприятиях Московского и Ленинского районов Ленинграда. Вестник дерматологии и венерологии 1961, 6, 57—59.
- Шейн-Фогель Е. С. — К вопросу о токсических меланодермитах. Вестник венерологии и дерматологии 1940, 5.
- Шифрин Г. Я. — К вопросу об организации противораковой борьбы в сланцевом бассейне Эстонской ССР. Здравоохранение Советской Эстонии, сб. I, 190—196.
- Шор Г. В., Соболева Н. Г. и Л. Ф. Ларионов — Опыт вызывания злокачественных опухолей частыми канцерогенными веществами (бензпиреном и дибезантраценом). Труды 3-й сессии Рентгенологического института в Ленинграде, 1936.
- Штейнрайх Р. Л. — Значение качества химических раздражений в патогенезе профессиональных экзем. Вестник венерологии и дерматологии 1939, 5.
- Эйзен О. Г., Арро И. Х. — О содержании 3,4-бензпирена в некоторых эстонских сланцевых смолах. Изв. АН Эст. ССР 1958, т. 7, сер. техн. и физ.-мат. наук 3, 220—228.
- Эйзен О. Г., Арро И. Х. — О канцерогенных соединениях некоторых смол эстонского сланца. Вопр. онкологии 1959, 5, 2, 160—163.
- Эристави К. Д., Шарашидзе Л. К., Георгадзе Г. Е. и Р. В. Булусавили — К патогенезу экспериментального химического blastomagenеза. Тезисы докладов VIII международного противоракового конгресса. Москва. Медгиз 1962, 151.
- Ahlström C. G. — Heterologous transplantation of cancer. Z. Krebsforsch., 1957, 61, 589—606.
- Bertalanffy L. — (Берталанффи, Л.) Достижения в флуоресцентной диагностике рака. VIII международный противораковый конгресс. Труды 1963, т. 4, 73—75.
- Bertalanffy L., Bickis J. — Цит. по Э. Пирсу. Гистохимия. Перевод со второго английского издания. М. 1962.
- Bisele J. J., Bisele M. M. — В кн.: Успехи в изучении рака, том 1, М. 1955.
- Body W. — The Spontaneous Regression of Cancer. In Canadian Cancer Conference, vol. 2, 354—360. Acad. Press, New-York 1957.

- Boyland E. — Определение канцерогенной активности. Совр. пробл. онкологии 1957, 9, 5, (80), 49—58.
- Braun-Falco O. — Über die Histotopographie der Amino-peptidase bei Hauttumoren. Klin. Wschr. 1957, 35, 50—51.
- Braun-Falco O., Kint A. — Zur Histogenese der Verruca Seborrhoica. Archiv für Klinische und Experimentelle Dermatologie 1963, 216, 5, 615—649.
- Braun-Falco O. — Zur Histographie der Amino-peptidase bei Pemphigus vulgaris. Gleichzeitig ein Beitrag zur Genese akantholytischer Blasenbildung. Derm. Wschr. 135 (3), 19. Jan. 57; 93—6.
- Braun-Falco O. — Histochemische Amino-peptidase Darstellung in normaler Haut, bei Psoriasis, Dermatitis, Basaliom, spinözellulärem Karzinom und Molluscum sebaceum. Derm. Wschr. 134 (51), 22. Dec. 56, 1341—9.
- Cowdry E. V. — Развитие рака кожи. Успехи в изучении рака, том I. Перев. с английского. Изд. иностранной литературы. М. 1955.
- Deelman H. T. — Die Entstehung des experimentellen Teerkrebses und die Bedeutung der Zellenregeneration. Zeitschrift für Krebsforschung. Vol. 21, Heft 3, 220—226, 1924.
- Dessauer G. — Ионизированный воздух и его физиологическое значение 1932.
- Dobson R. L., Griffin M. — The Histochemistry of Cutaneous Carcinogenesis. The Journal of Investigative Dermatology, 1962. Vol. 39, Number 6, 597—603.
- Downey M. — Цит. по Э. Пирсу. Гистохимия. Перевод со второго английского издания. М. 1962.
- Friedrich-Freska H. — Grenzdosis, Kombinations- und Spätwirkungen von Methylcholanthren und Benzpyren an der Haut von Mäusen, ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus von cancerogenen Kohlenwasserstoffen. Biol. Zbl. 1940, 60, 498—524.
- Goldmann E. — Über die Beziehungen des Gefäßsystems zu den malignen Geschwülsten. Münch. med. Wschr. 1907, Ig. 54, N. 43, 2161.
- Gomori G. — The histochemistry of mucopolisaccharides. Brit. J. Exper. Path. 1950, vol. 35, 377—380.
- Gotfried B., Molomut N. — Влияние хирургической травмы и других экзогенных факторов, вызывающих напряжение (аудиогенный и электрический шок), на рост опухоли. VIII международный противораковый конгресс. Тезисы докладов. Москва 1962, 202.
- Graffi A., Bielka H. — Probleme der Experimentellen Krebsforschung, Leipzig 1959.
- Graffi A. — Diskussion der Carcinogenese. Berliner Symposium über Fragen der Carcinogenese. Berlin 1960, 41.
- De Groodt M., Derom F., Lagasse A., Sebruyns M., Thievery M. — Fine structure of the nuclear envelope of carcinoma cells. Nature, London, vol. 182, 11 oct. 1958, 1030—1031.
- Hamperl H. — Diskussion der Carcinogenese. Berliner Symposion über Fragen der Carcinogenese. Berlin 1960, 50.
- Henry S. A. — Occupational Cutaneous Cancer, Attributable to Certain Chemicals in Industry. Brit. Med. Bull. 1947, 4, 5—6, 976, 389—404.
- Henry S. A. — Industrial Skin Cancer with Special Reference to Pitch and Tar Cancer (Symposium). Brit. Journ. Radiol. 1947, 20, 149—157.
- Hess R. W. — Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes. I Teil. Leipzig, 1932.
- Hicks J. D., Matthaei E. — Цит. по Э. Пирсу. Гистохимия. Перевод со второго английского издания. М. 1962.
- Hieger I., Woodhouse D. L. — The value of the rabbit for carcinogenicity tests on Petroleum fractions. Brit. J. Cancer 1952, 6, 293—294.

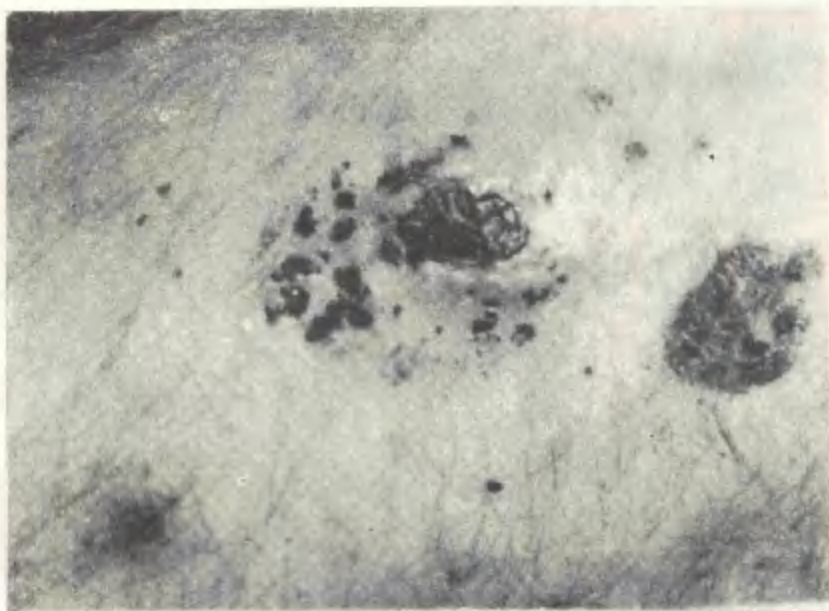
- Horton A. W., Denman D. T., Trosset R. P. — Carcinogenesis of the Skin. II. The Accelerating Properties of Aliphatic and Related Hydrocarbons. *Cancer Research* 1957, 17, 8, 758—766.
- Hueper W. C. — Environmental and Occupational Cancer. Publ. Health Rep. Suppl. 209, Wash. gov. print Office 1948.
- Hueper W. C. — Experimental Studies on Cancerogenesis of Synthetic Liquid Fuels and Petroleum Substitutes. *Arch. Industr. Hyg. Occ. Med.* 1953, 8, 4, 307—327.
- Hueper W. C. — Направления и пути исследования профессионального рака. VIII международный противораковый конгресс. Тезисы докладов. М. 1962, 29—30.
- Hut L. I. — De sensible chronaxie. Diss. на голландск. яз., резюме на французск. яз. Groningen 1936.
- Kimura K. — Цит. по Л. Л. Васильеву. Теория и практика лечения ионизированным воздухом. Л. 1953.
- Koelsch Fr. — Neubildung und Beruf. *Handb. d. Sozial Hygiene II B. Gewerbehygiene u. Gewerbekrankheiten.* Berlin 1926, 459—467.
- Kreyberg L. — Реферат. журнал, биология 1955, 18, 303, N 49285.
- Lauridsen J. u. Eggers H. E. — Carcinogenesis after multiple irritation. *Cancer Research* 3:43—46, Jan. 1943.
- Lever W. F. — Гистопатология кожи. М. 1958.
- Leitch A. — Mule Spinners Cancer and Mineral Oils. *Brit. Med. Journ.* 2, 1924, 941—943.
- Leitch A. — Paraffin Cancer and its Experimental Production. *Brit. Med. Journ.* 2, 1922, 1100—1104.
- Leonardo R. A. — Shale Oil Cancer. *N. Y. State Journ. Med.* 1938, 38, 16, 1134.
- Des Ligneris M. J. A. — Precancer and carcinogenesis. *Am. Journ. Cancer* 40:1—46, Sept. 1940.
- Linser K. — Zur Mesenchymtheorie der Hautkarzinome. Eine Tierexperimentelle Studie. *Dermatol. Wochenschr.* 1959, 139, 6, 135—149.
- Lipschütz B. — Untersuchungen über die Entstehung des experimentellen Teercarcinoms der Maus. *Zeitschr. Krebsforsch.* 1923, 21, 1, 50—97.
- Maltoni C., Zaidela F. — Характер и значение изменений субэпителиальной соединительной ткани на ранних стадиях (предшествующих началу роста опухолей кожи) кожного канцерогенеза, вызванного химическими веществами. Тезисы докладов. VIII международный противораковый конгресс. М. 1962, 149.
- Melczer N., Kiss J. — Elektrometrie zur frühzeitigen Erkennung der bösartigen epithelialen Umwandlung der Haut und umgebender Schleimhäute. *Hautarzt* 1957, 9, 395—397.
- Moretti G., Mescon H. — *J. Histochem. Cytochem.* 1956, 4, 247.
- Müller L. R. — Studien über den Dermographismus. *Dsch. Z. Nervenheilkunde* 1921, 47/48, 413.
- Orr J. W. — The Changes Antecedent to Tumour Formation During the Treatment of Mouse Skin with Carcinogenic Hydrocarbons. *Journ. Path. Bacter.* 1938, 46, 495—515.
- Pearse A. G. E. — (Э. Пирс) Гистохимия. Перевод со второго английского издания. М. 1962.
- Prodi G., Maltoni C. — Observations of the behaviour of the dermal groundsubstance in the early stages of treatment with carcinogenic hydrocarbons and promoting substances (croton oil and tween 60). *Journ. Path. Bacter.* 1957, v. 73, 355—362.
- Pullinger B. D. — The First Effect on Mouse Skin of Some Polycyclic Hydrocarbons. *Journ. Path. Bacter.* 1940, 50, 463—471.
- Ribbert H. — *Geschwulstlehre.* Bonn 1904.
- Rider W. — Перевод по А. Т. Хазанову «О поражении вегетативной нервной системы при раке желудка. Арх. патол. анат. и патол. физиол. 1937, III, 3, 38—49.

- Roe F. I. C. — Some newly discovered tumour-promoting substances. Berliner Symposium über Fragen der Carcinogenese. Berlin 1960, 36—40.
- Romeis B. — Taschenbuch der Mikroskopischen Technik, 13. Auflage, München und Berlin 1932.
- Rondoni P. — Il Cancro: Institutioni di patologia generale dei tumori. Milano 1946, 392—395.
- Schreck A. — Quantitative study of the growth of the Walker rat tumor and the Flexner jobbing rat carcinoma. Am. Journ. Cancer 1935, 24, 4.
- Schreus H. Th. — Über einen Mastzellen-Tumor bei der weissen Maus nach Teerpinselung. Dermatol. Zeitschr. 1923, 40, 1, 9—14.
- Schwartz L., Tulipan L., Birmingham D. — Occupational Diseases of the Skin. 1957, 3-d Ed. Kimpton, London.
- Scott A. — On the Occupation Dermatoses of the Paraffin Workers of the Scottish Shale Oil Industry, With a Description of the System Adopted and the Results Obtained at the Periodic Examination of these Workmen. In 8-th Sc. Rep. Imp. Canc. Res. Fund. 1923, 85—142, London.
- Scott A. — On the Occupation Cancer of the Paraffin and Oil Workers of the Scottish Shale Oil Industry. Brit. Med. Journ. 1922, 2, 1108—1109.
- Simpson W. L. a. Cramer W. — Fluorescence studies of carcinogens in skin I. Histological localization of 20-methylcholanthrene in mouse skin after a single application. Cancer Res. 1943, 3, 362—369.
- Smith W., Sunderland D. A., Sugiura K. — Experimental Analysis of the Carcinogenic Activity of Certain Petroleum Products. Arch. Ind. Hug. a. Occ. Med. 4, 1951, 299—315.
- Spier H. W., Martin K. — Arch. klin. exp. Dermatol. 1956, 202, 120.
- Sylvén B. a. Larson L. — The mast cell reaction in mouse skin to some organic chemicals. III. Early effect of aromatic hydrocarbons. Cancer Res. 1948, v. 8, 449.
- Thiersch K. — Der Epithelialkrebs, namentlich der äusseren Haut. Leipzig 1865.
- Twort C. C., Ing H. R. — Mule-Spinners Cancer and Mineral Oils. Lancet 214, 752—754. Ref. Zeitschr. Krebsforsch. 1928, 27, Ref. 64.
- Twort C. C., Twort J. M. — Observations on the Reaction of the Skin to Oils and Tars. Journ. Hyg. 28, 219—227. Ref. Zeitschr. Krebsforsch. 1929, 30, Ref. 35.
- Twort C. C., Twort J. M. — Classification of Four Thousand Experimental Oil and Tar Skin Tumours of Mice. Lancet 1930, 218, 1331—1335.
- Twort C. C., Ing H. R. — Untersuchungen über kreberzeugende Agentien. Zeitsch. Krebsforsch. 1928, 27, 4, 308—331.
- Warburg O. — Stoffwechsel d. Tumoren. Berlin 1924.
- Winzler R. (Виндлер Р.) — Белки плазмы крови при раке. В кн.: Успехи в изучении рака, том I. Перевод с английского, М. 1955, 388—436.
- Wolbach S. B. — Responses to carcinogenic chemicals antecedent to tumor formation. Amer. Journ. Pathol. 1937, 13, 662—663.
- Yamagiwa K., Itchikawa K. — Über die künstliche Erzeugung von Carcinom, 1917, IV Mitteilung, Gann 11, 19—26.

О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ	5
I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1. Общая характеристика продуктов термической разработки сланца	7
2. Клинические данные о действии сланцевых масел на кожу	12
3. Экспериментальные данные о повреждающем действии сланцевых масел	15
4. Морфогенез бластоматозных изменений в коже от воздействия высокомолекулярных углеводов и некоторые вопросы канцерогенеза	22
II. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
1. Методика исследования	37
2. Кожные изменения у рабочих сланцеперерабатывающего комбината им. В. И. Ленина	42
3. Изменения кожи у рабочих сланцехимического комбината Кивийили	62
4. Поражения кожи у рабочих Тартуского тракторно-ремонтного завода	77
5. Наличие поражения кожи у диспансеризованных сельскохозяйственных механизаторов	85
6. Заключение	87
7. Выводы	92
III ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	93
1. Методика исследований	93
2. Морфологические изменения кожи у животных в результате действия сланцевых продуктов	99
Опыты на кроликах	99
Опыты на белых мышах	118
Опыты на морских свинках	123
Опыты на белых крысах	124
3. Гистохимические изменения кожи животных в результате действия сланцевых масел	124
4. Функциональное состояние кожи подопытных кроликов	133
5. Некоторые наблюдения над общим состоянием животных	137
6. Влияние термического повреждения тканей на развитие опухолей, индуцированных сланцевыми маслами	144

7. О развитии опухолей, индуцированных сланцевыми маслами, в связи с медикаментозным воздействием на нейротрофику	146
8. Заключение	149
9. Выводы	156
IV АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	157
а. Сравнительная оценка результатов клинических исследований (морфологические изменения кожи)	157
б. Изменения функционального состояния кожи у рабочих	161
в. Классификация поражений кожи сланцевыми продуктами	163
г. Профилактика	168
V ВЫВОДЫ	178
VI ЛИТЕРАТУРА	179
VII АТЛАС	197



Р и с. 3. Ограниченно-изъязвленные очаги фолликулитов и масляные комедоны.

Р и с. 4. Обширный фолликулит в области бедра и голени.

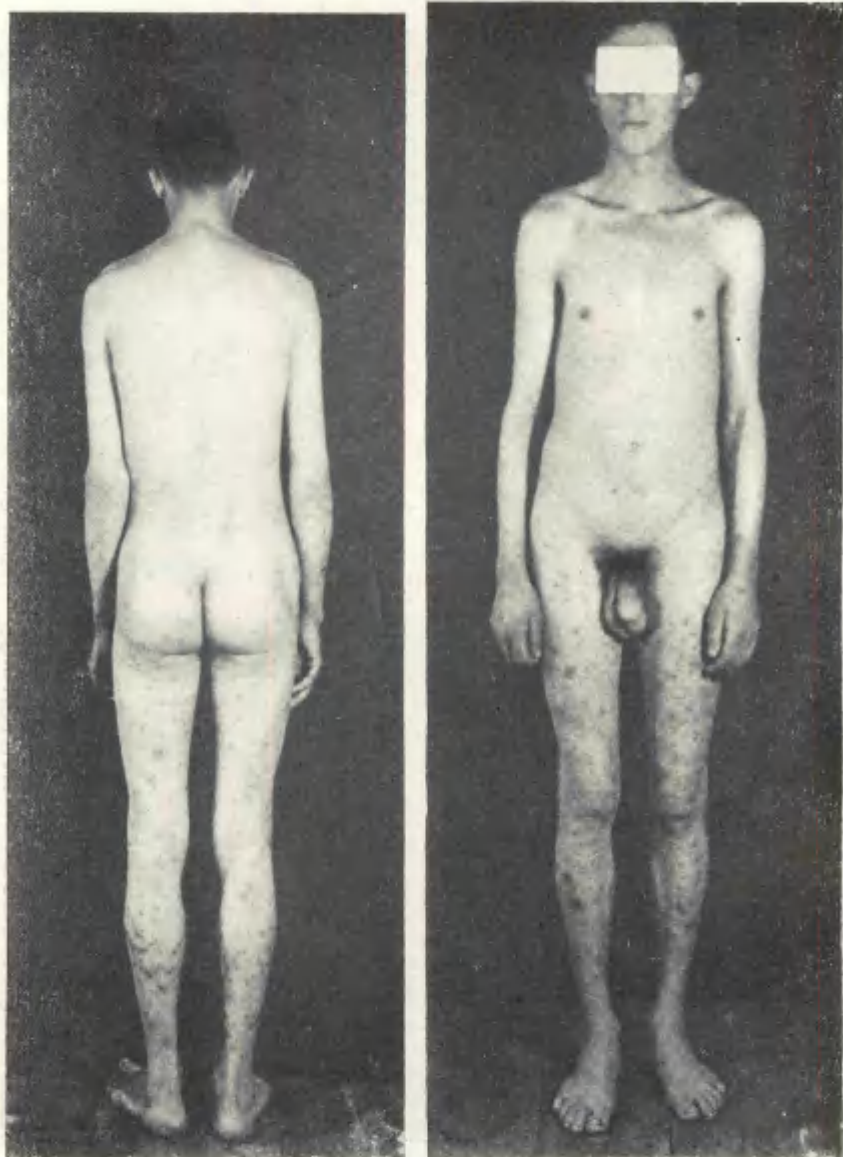


Рис. 5, 6. Обширный масляный фолликулит на предплечьях, ягодицах, бедрах и голенях.

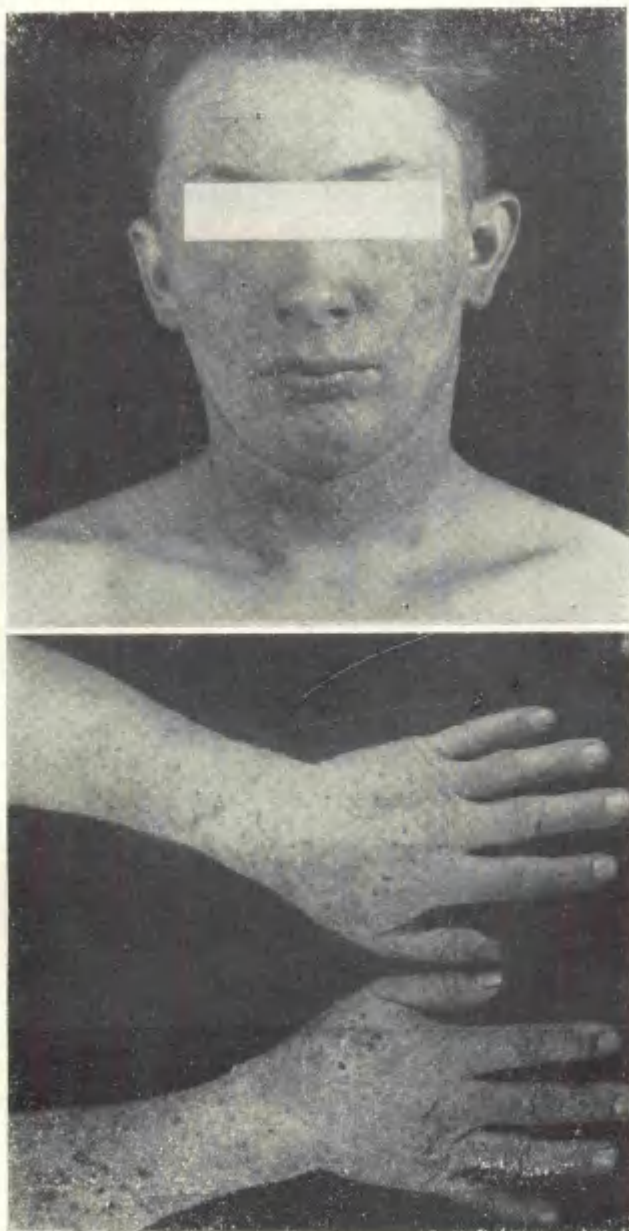


Рис. 7. Дерматит от сланцевого бензина на лице и шее.

Рис. 8. Обширный экземодермит на руках и предплечьях, вызванный очисткой кожи сланцевым бензином.

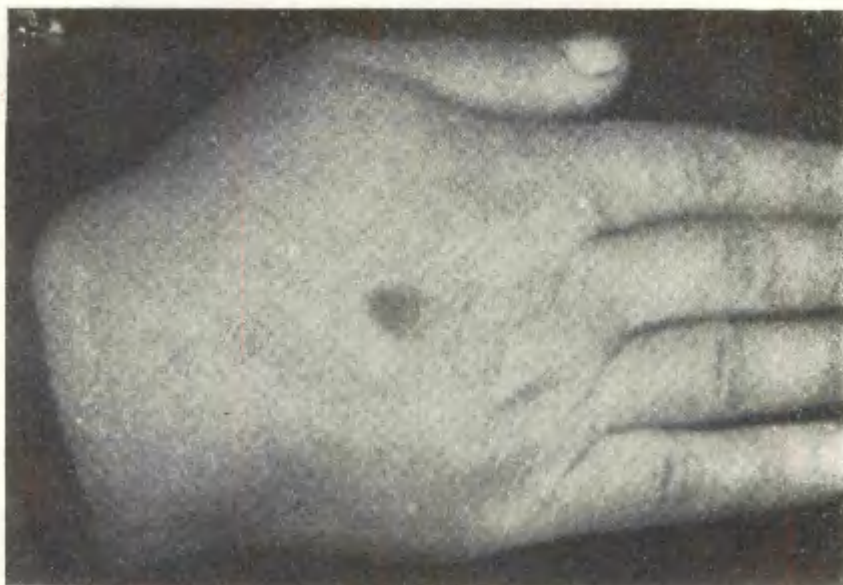


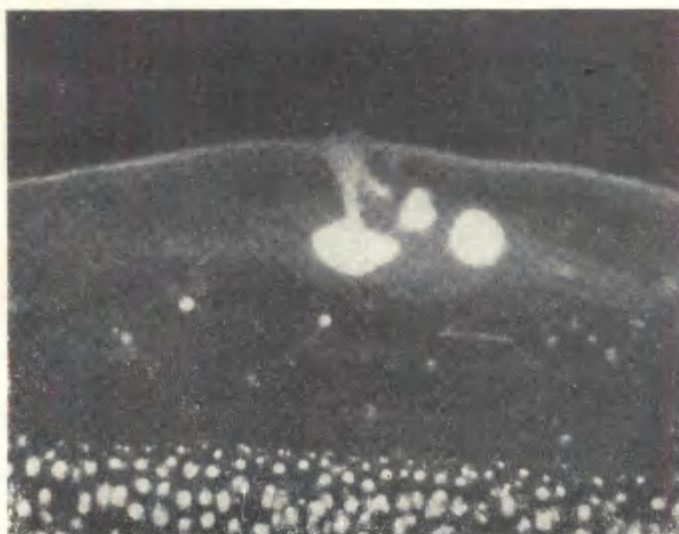
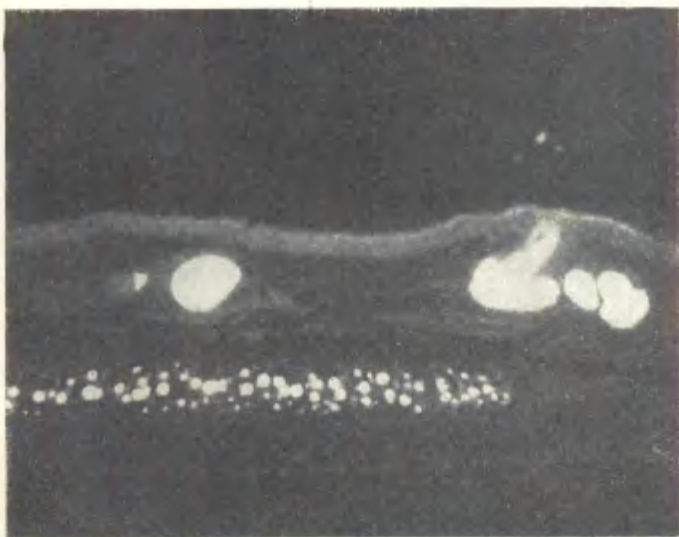
Рис. 9. Кератоз разгибательной поверхности правой руки
у рабочего комбината Кивныли.
Рис. 10. Веррукозные образования на контактных местах кожи со сланцевыми маслами у рабочего из комбината Кивныли.



Рис. 11. Папилломатоз.

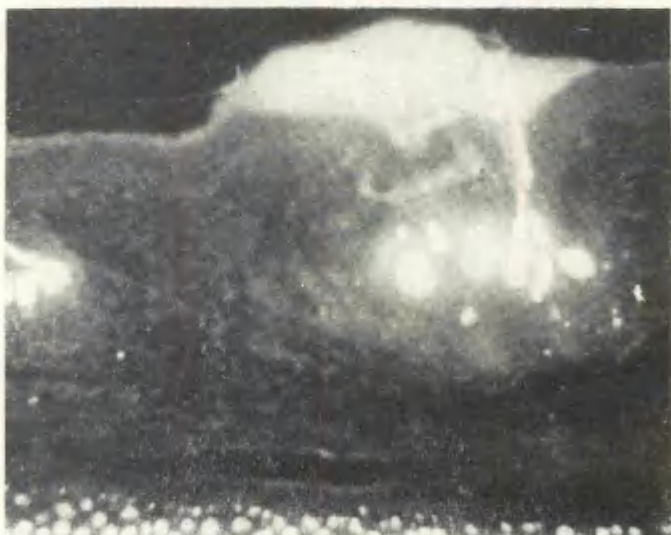


Рис. 12. Псориазная сыпь на участках кожи, соприкасающихся с минеральными маслами.



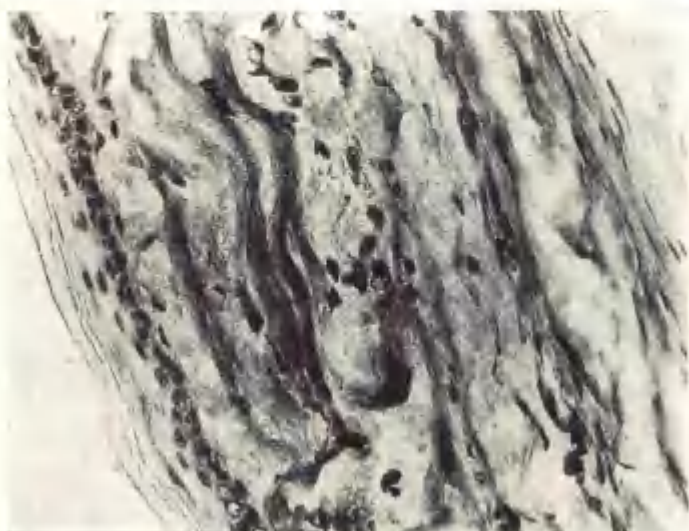
Р и с. 13. Определение флуоресценции. Срез уха кролика перед воздействием камерной смолы. $\times 80$

Р и с. 14. Срез уха кролика через 5 минут после воздействия камерной смолы. $\times 80$



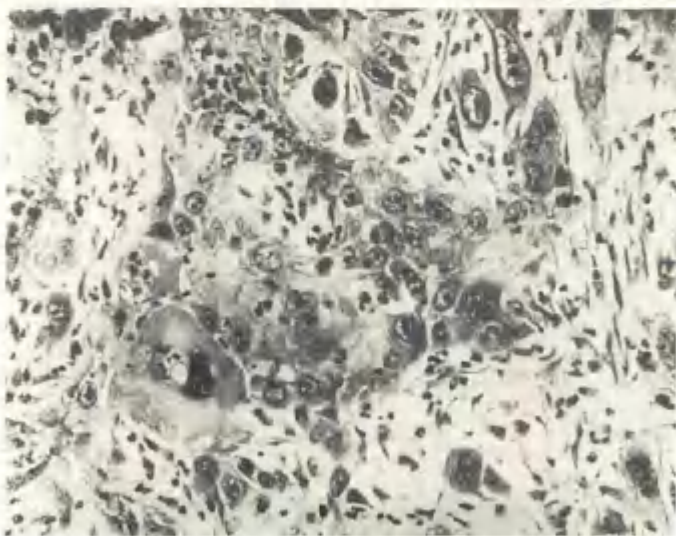
Р и с. 15. Срез кожи кролика через 30 минут после воздействия камерной смолы. $\times 80$

Р и с. 16. Срез уха кролика через час после воздействия камерной смолы. $\times 80$



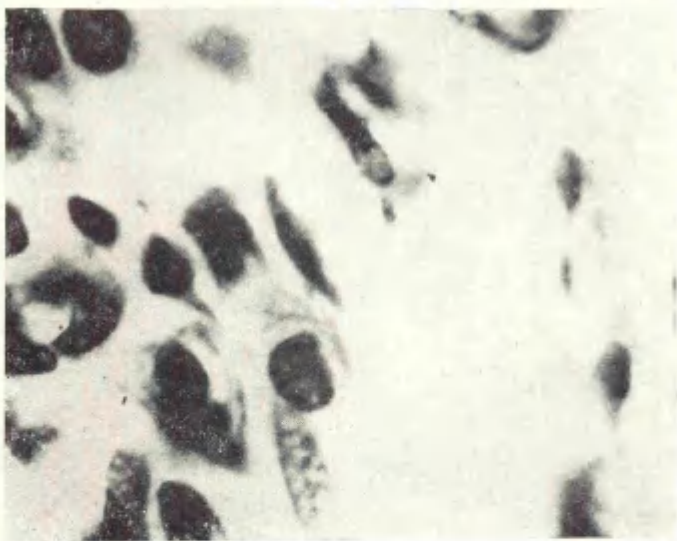
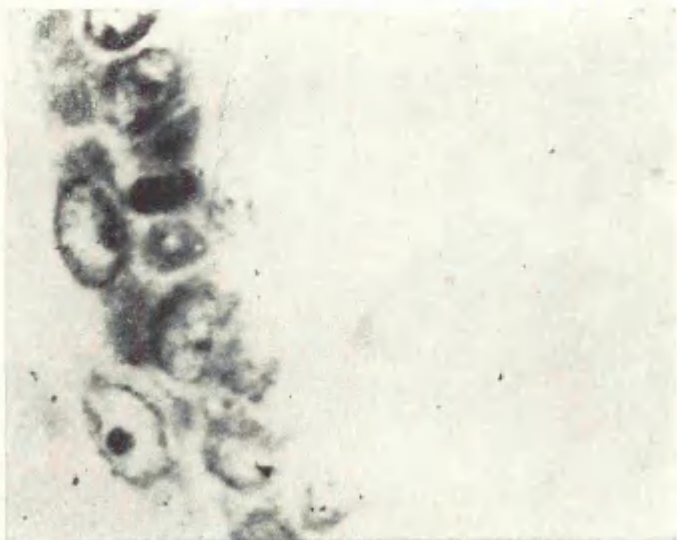
Р и с. 17. Гистологический срез уха кролика перед опытом.
× 120

Р и с. 18. Срез уха кролика после смазывания камерной
смолой — 7 дней, × 120

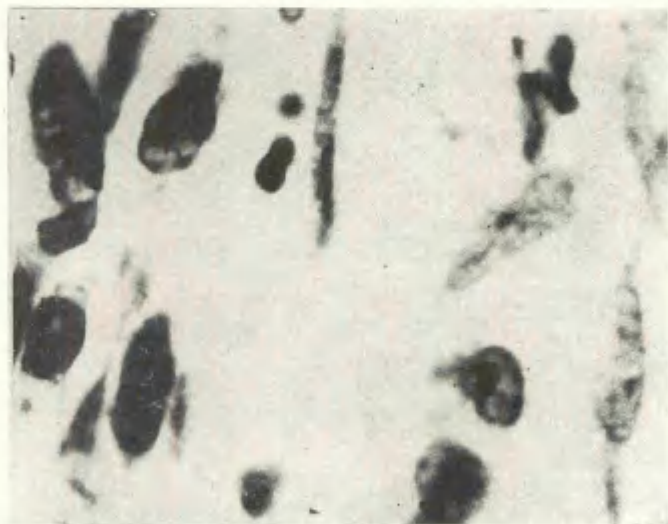
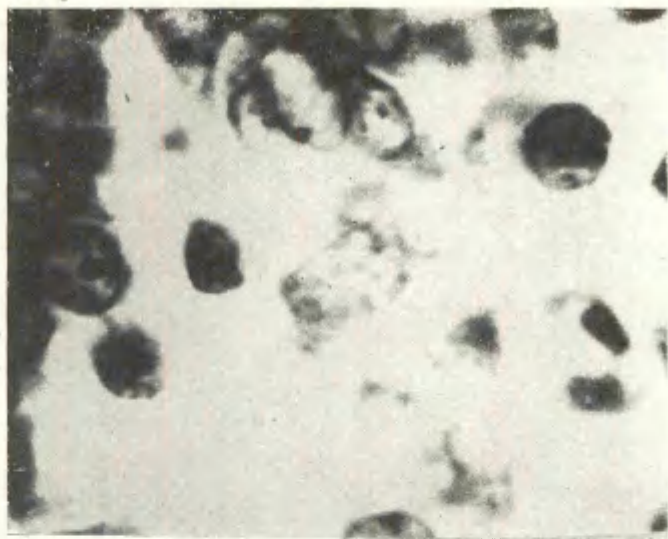


Р и с. 23. Гистологический срез ороговевшего плоскоклеточного рака.
× 120

Р и с. 24. Гистологический срез неороговевшего плоскоклеточного рака.
× 120

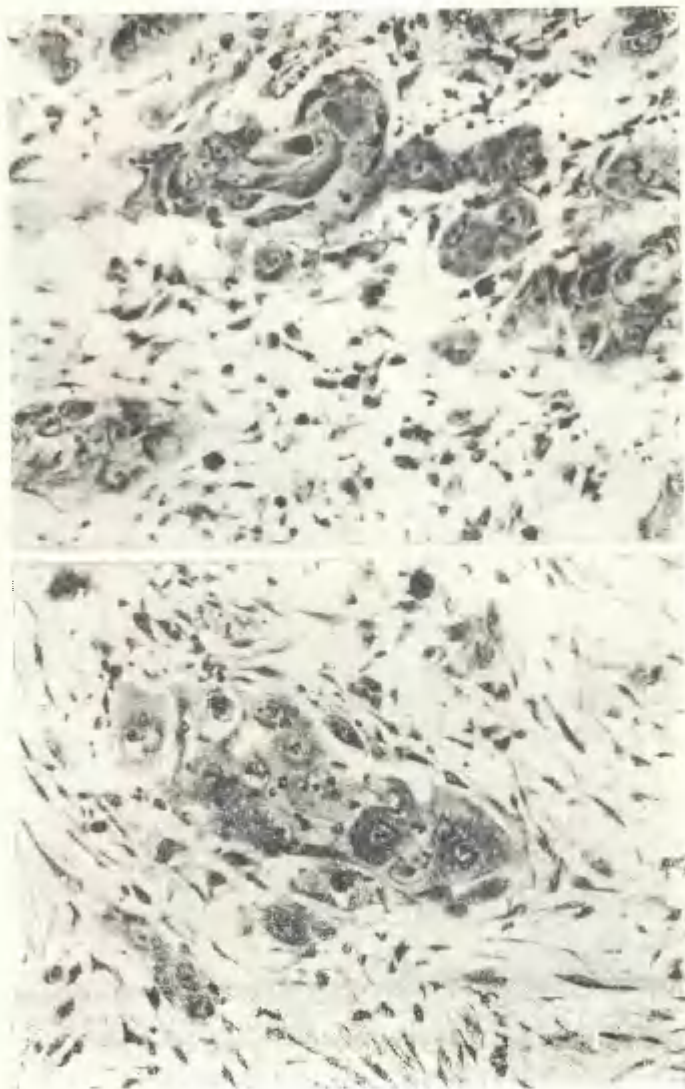


Р и с. 25. Гистологический срез уха кролика перед опытом. $\times 630$
Р и с. 26. Срез уха кролика после смазывания камерной смолой
в течение 7 дней. $\times 630$



Р и с. 27. Срез уха кролика после смазывания камерной смолой
в течение 12 дней. $\times 630$

Р и с. 28. Срез уха кролика после смазывания камерной смолой
в течение 21 дня. $\times 630$



Р и с. 29, 30. Гистологический срез плоскоклеточного рака.
× 420

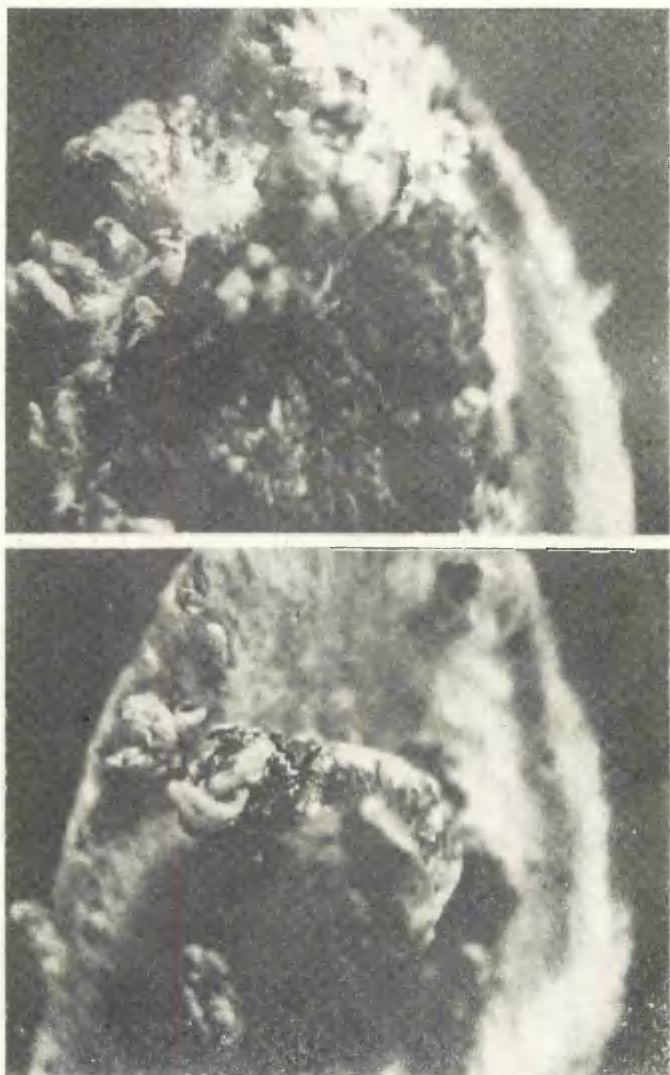
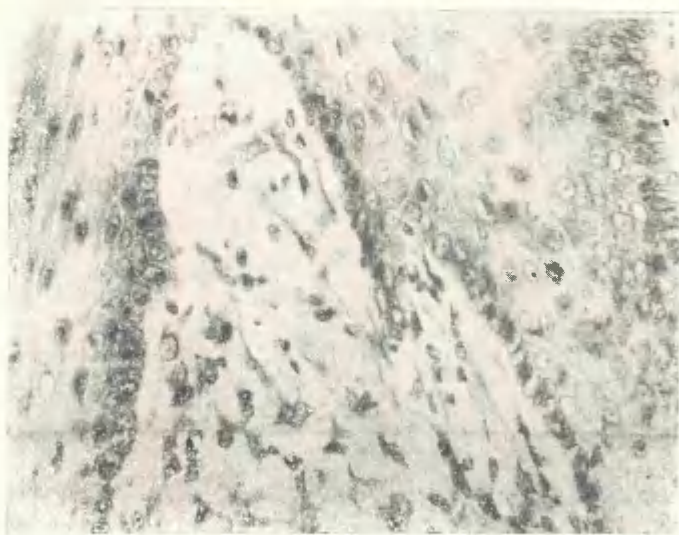


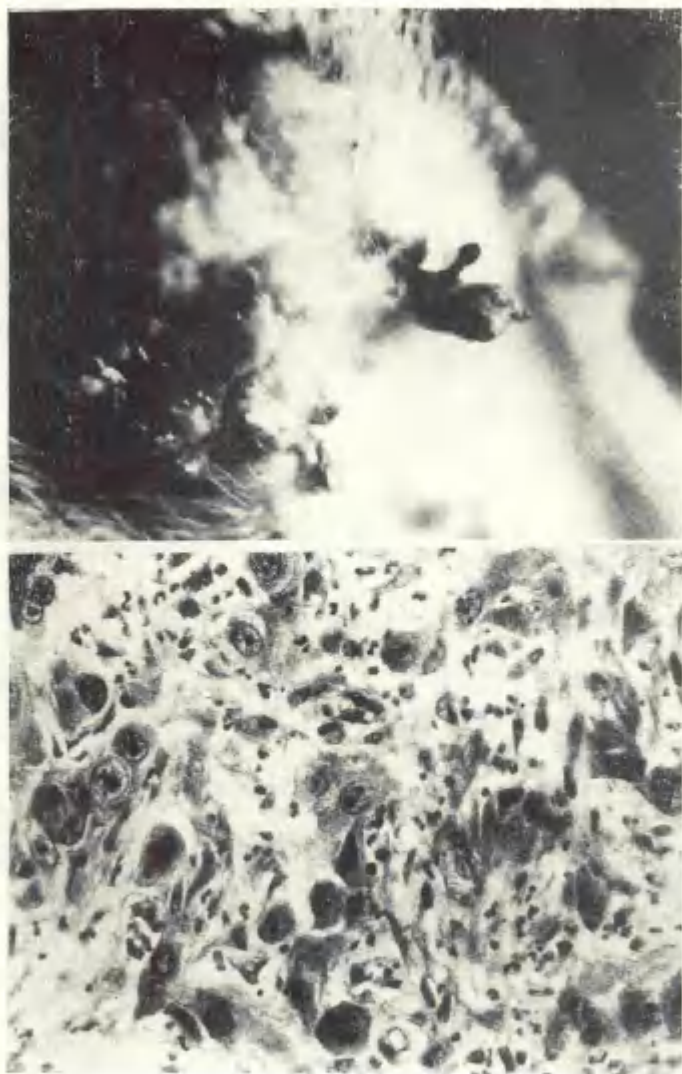
Рис. 31, 32. Бластоматозные изменения типа папилломы и кожного рога в области смазывания сланцевыми маслами — 12 месяцев от начала опыта.



Р и с. 33, 34. Бластоматозные изменения типа папилломы и кожного рога в области смазывания сландевыми маслами — 12 месяцев от начала опыта.



Р и с. 35, 36. Редукция бластоматозных изменений папилломы. $\times 420$



Р и с. 37, 38. Индуцированные сланцевыми маслами малигнизированные папилломы — 18 месяцев от начала опыта. $\times 420$

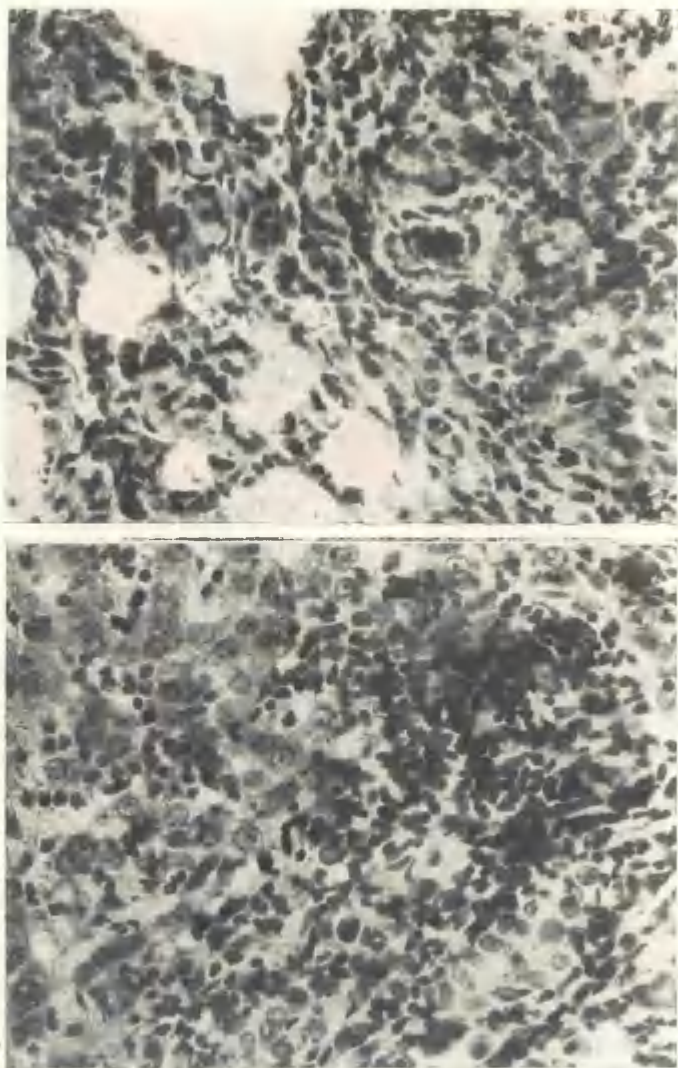


Рис. 39. Гистологический срез метастазированного легочного
очага рака. $\times 480$

Рис. 40. Гистологический срез печени с места между тканью печени
и метастазами рака $\times 480$

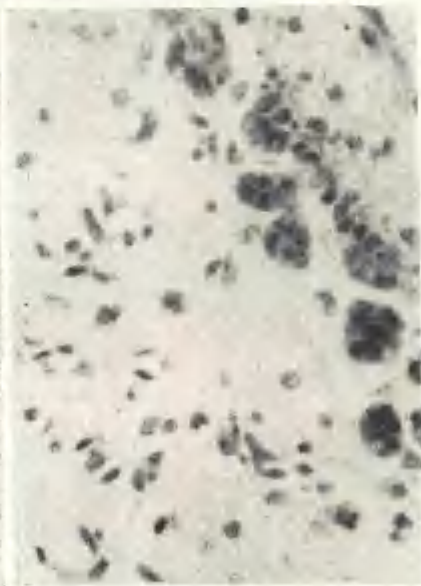
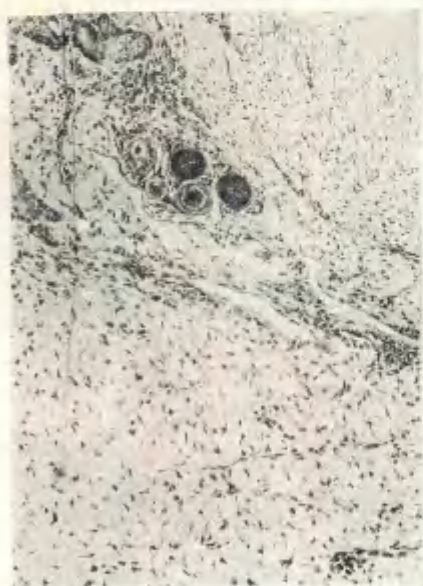


Рис. 41, 42, 43. Редукция бластоматозных изменений (плоскоклеточного рака)
 $\times 120$, $\times 420$



Рис. 44. На месте смазывания смолой камерной печи возникли чрезвычайные большие опухоли.

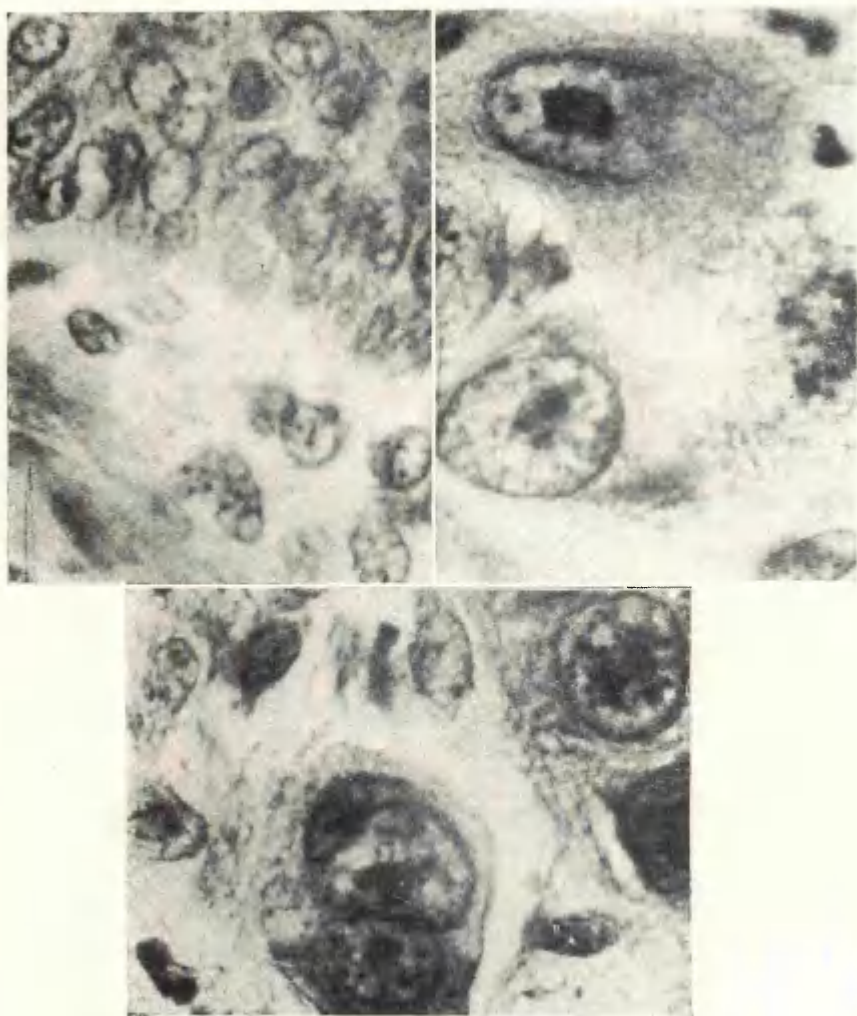
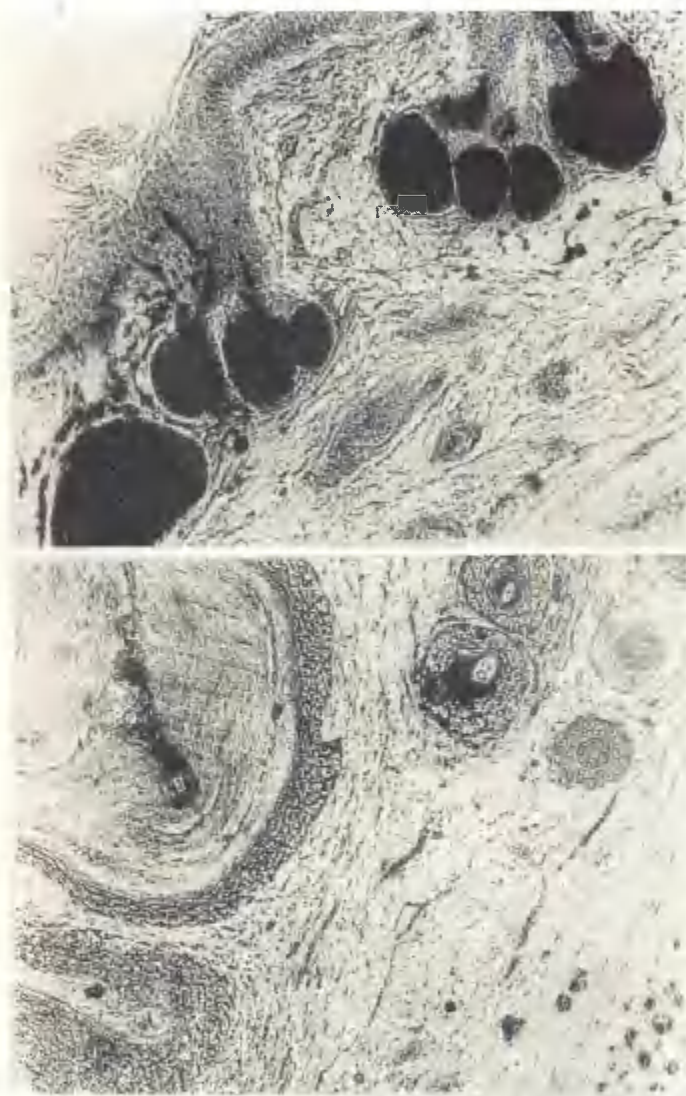


Рис. 45, 46, 47, Гистологический срез плоскоклеточного рака.
Видно инвазивный рост клеток. Митотические фигуры. $\times 2400$



Р и с. 48, 49, 50. Малигнизированная папиллома, индуцированная тяжелой фракцией генераторного сланцевого масла. $\times 600$. Многочисленные метастазы рака



Р и с. 51. Срез уха кролика после смазывания камерной смолой — 7 дней. Окраска суданом черным. $\times 240$

Р и с. 52. Срез уха кролика после воздействия камерной смолой — 35 дней. Окраска суданом черным. $\times 240$

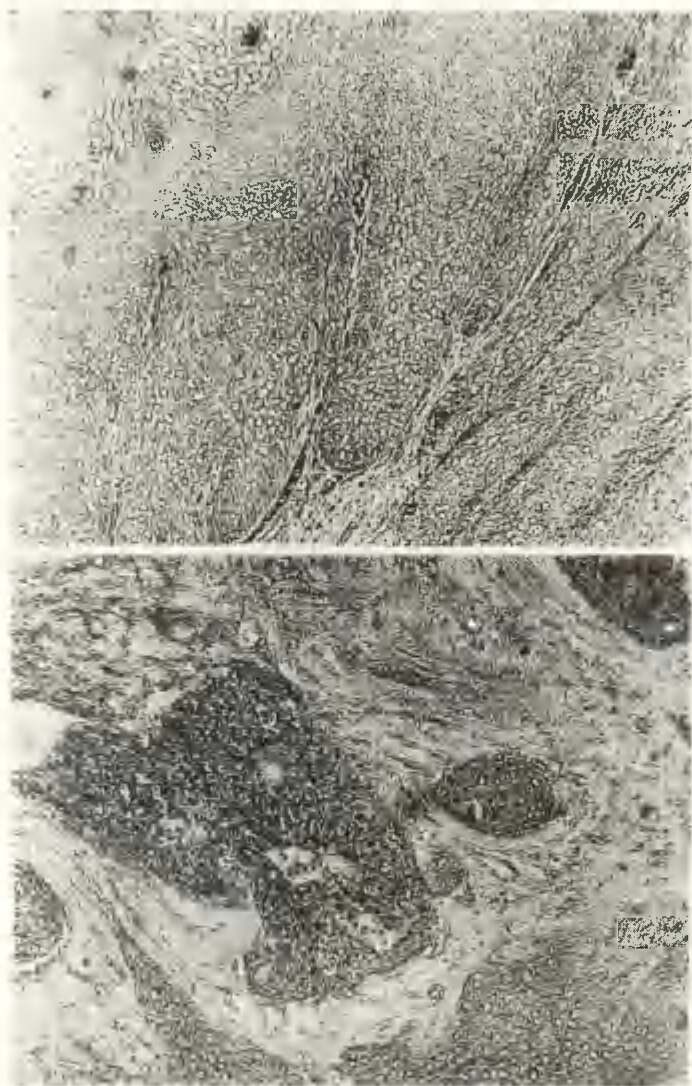


Рис. 53. Гистологический срез папилломы. Окраска суданом черным.
× 240

Рис. 54. Гистологический срез плоскоклеточного рака. Окраска суданом черным × 240

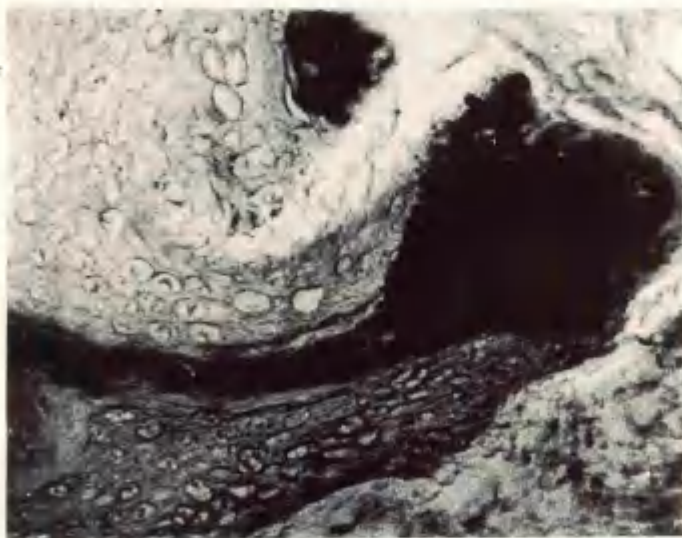
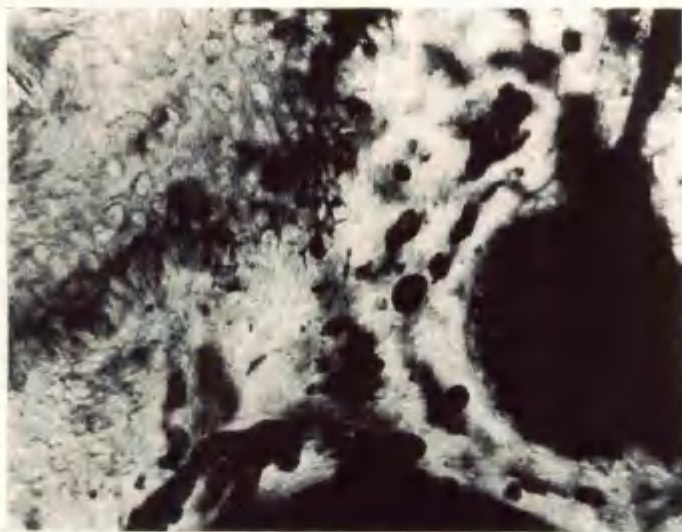
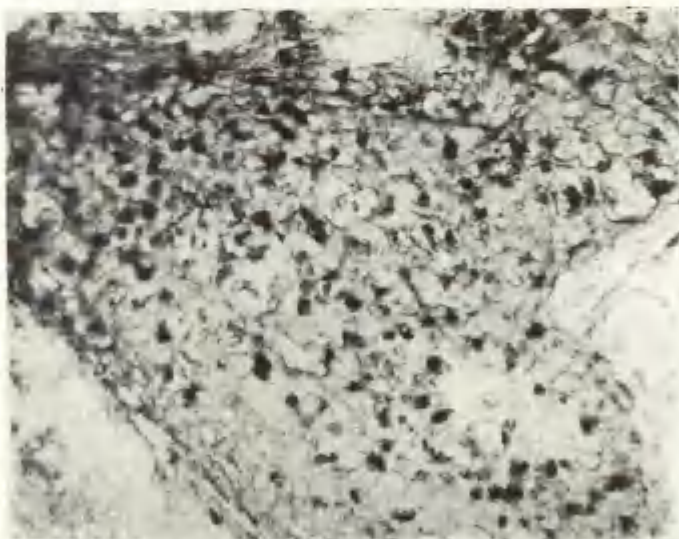


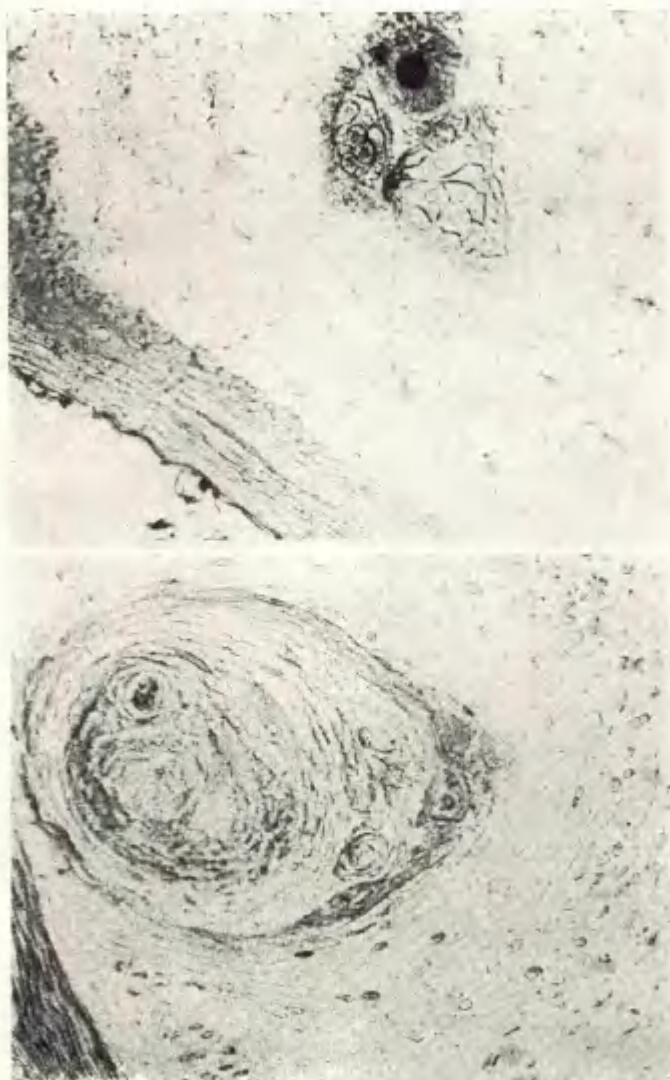
Рис. 55. Срез уха кролика после смазывания камерной смолой — 7 дней. Окраска суданом черным. $\times 480$

Рис. 56. Срез уха кролика после воздействия камерной смолой — 21 день. Окраска суданом черным. $\times 480$



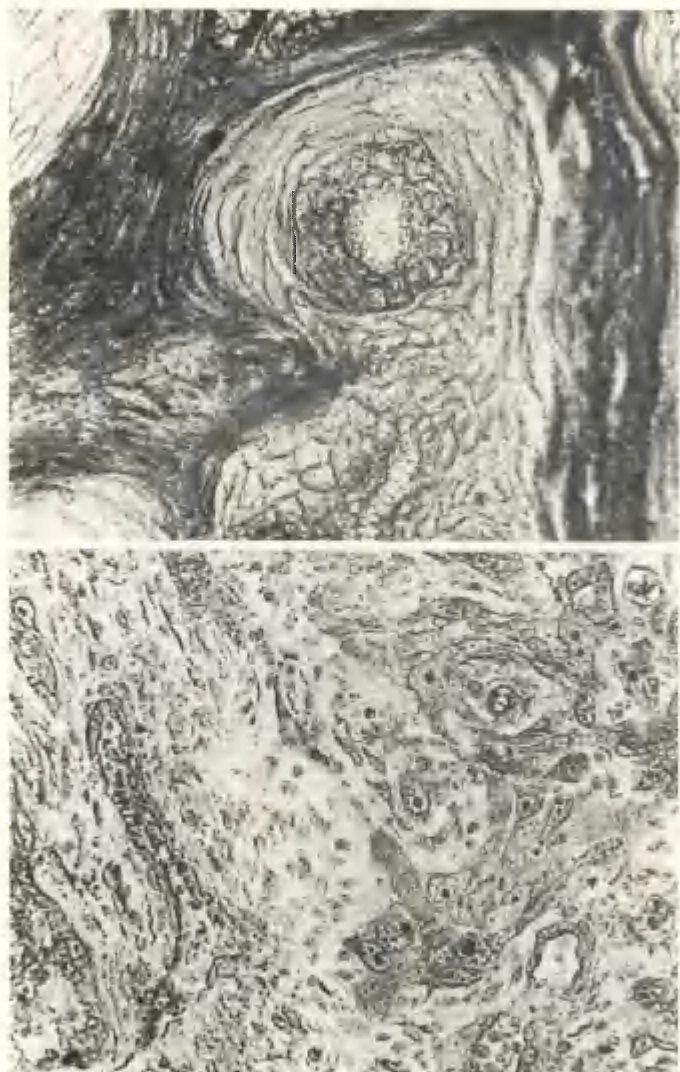
Р и с. 57. Гистологический срез папилломы. Окраска суданом черным. $\times 480$

Р и с. 58. Гистологический срез плоскоклеточного рака. Окраска суданом черным. $\times 480$



Р и с. 59. Срез уха кролика перед опытом. Окраска по Г. Финдлею.
X 360

Р и с. 60. Срез уха кролика после влияния камерной смолы — 21 день.
Окраска по Г. Финдлею. X 360



Р и с. 61. Срез папилломы. Окраска по Г. Фицджеральду. $\times 360$
 Р и с. 62. Срез роговевшего плоскоклеточного рака. Окраска по
 Г. Фицджеральду. $\times 360$

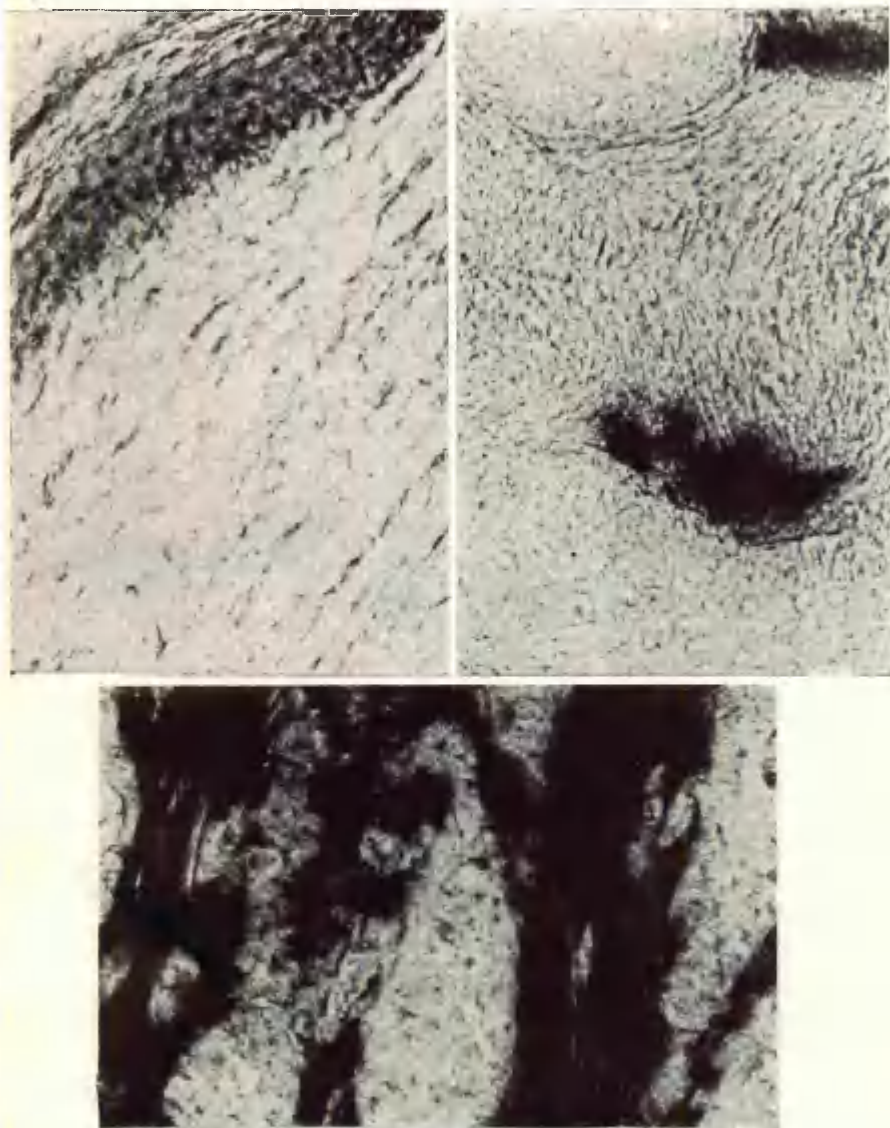
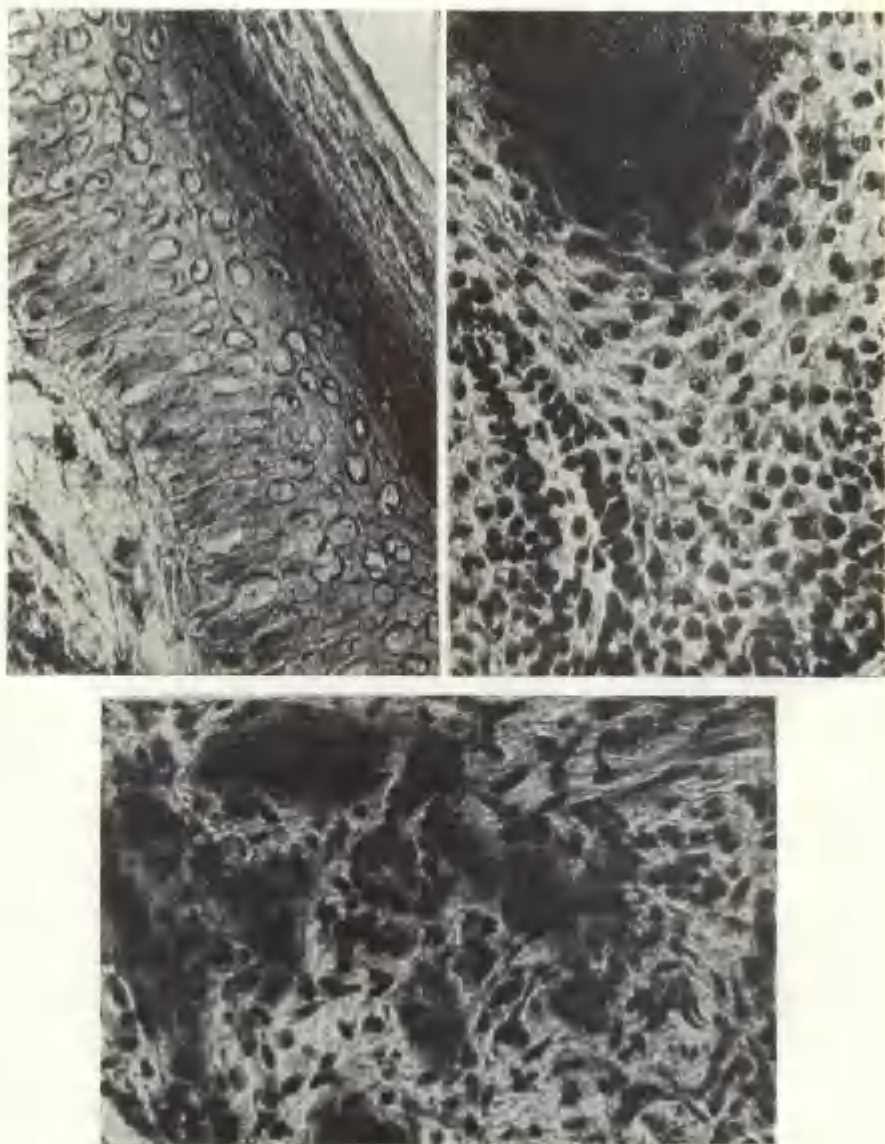


Рис. 63. Срез уха кролика перед опытом. Выявление щелочной фосфатазы по Гомори. $\times 360$

Рис. 64. Срез малигнизирющей папилломы. Выявление щелочной фосфатазы по Гомори. $\times 360$

Рис. 65. Срез плоскоклеточного рака. Выявление щелочной фосфатазы по Гомори. $\times 360$



Р и с. 66. Срез уха кролика после смазывания камерной смолой — 7 дней.
Выявление кислой фосфатазы по Гомори. $\times 480$

Р и с. 67. Срез папилломы. Выявление кислой фосфатазы по Гомори. $\times 480$

Р и с. 68. Срез плоскоклеточного рака. Выявление кислой фосфатазы по
Гомори. $\times 480$

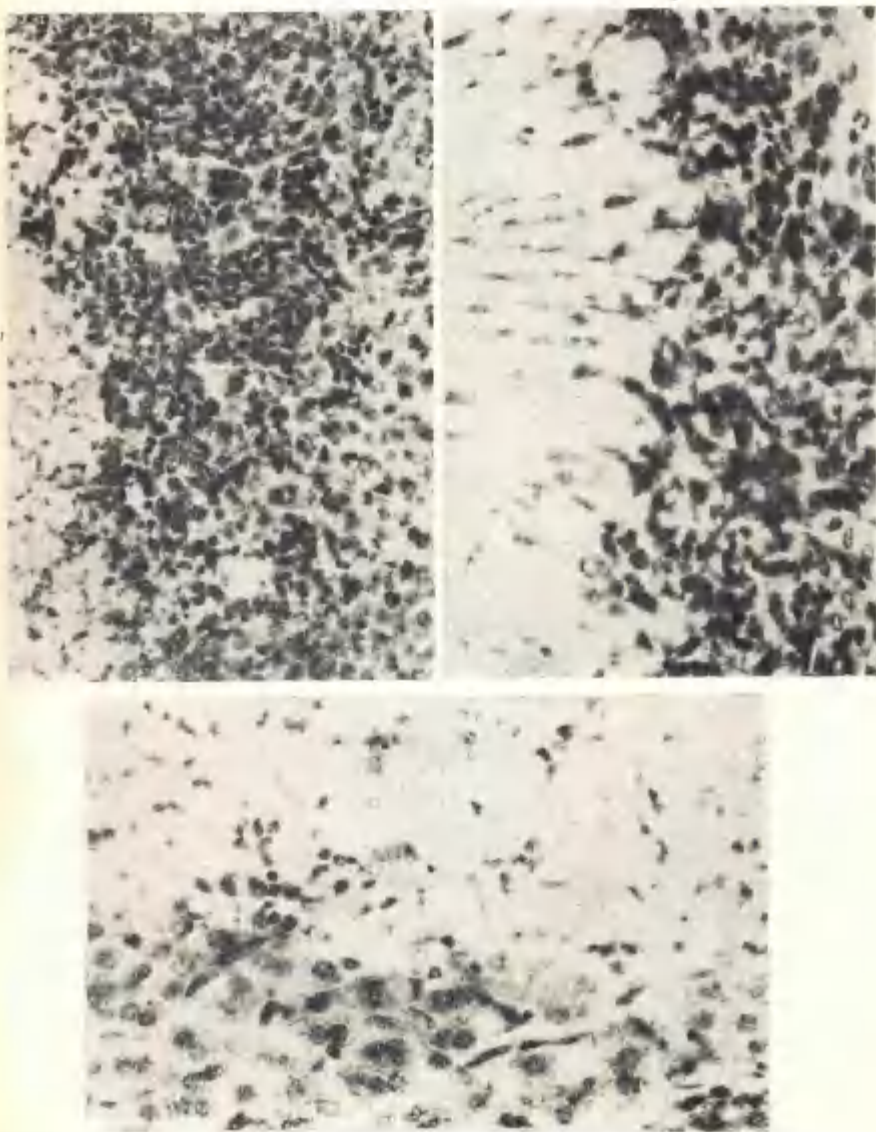


Рис. 69. Контрольное животное. Длительность опыта 3 дня после нанесения повреждения печени. $\times 360$

Рис. 70. Кролик (папиллома, индуцированная папиллома). Длительность опыта 3 дня после нанесения повреждения печени. $\times 360$

Рис. 71. Кролик (с очагом рака). Длительность опыта 3 дня после нанесения повреждения печени. $\times 360$



Рис. 72. Папилломы и кожные рога на месте действия камерной смолой.
Снято на 12-ом месяце опыта.

Рис. 73. При воздействии камерной смолой опухоли развились главным образом на месте термического повреждения кожи.



Рис. 74. Папилломы на месте термического повреждения кожи